

**Funktionalisierte intelligente Hydrogele auf Basis von
N-Isopropylacrylamid, Acrylsäure und
Tensidmonomeren**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Katharina Elisabeth Kraus

aus Troisdorf

Köln 2014

Gutachter:

Prof. Dr. B. Tieke

Prof. Dr. A. Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 4.12.2014

四戒

1 虚

2 懼

3 疑

4 惑

酒井先生

Die 4 Sünden:

1 Überrascht sein

2 Angst

3 Zweifel

4 Zögern

Sakai-sensei

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich zuerst den Personen danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Prof. Dr. B. Tieke**, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in seinem Arbeitskreis, diese Arbeit verfassen zu dürfen. Zudem stand er mir immer mit Rat und Tat zur Seite und ich konnte mit ihm während meiner gesamten Arbeit über Probleme sprechen und immer anregende Diskussionen mit ihm führen. Er hat mir gegenüber auch immer sehr viel Verständnis entgegen gebracht.

Prof. Dr. A. Schmidt möchte ich herzlichst danken, dass sie nach der Pensionierung meines Doktorvaters mich in ihrem Arbeitskreis herzlich aufgenommen hat und sich auch mit meinem Thema schon vorher umgehend befasst hatte. Zusätzlich hat sie die Aufgabe des Zweitprüfers meiner Arbeit übernommen.

Prof. Dr. Ulrich K. Deiters möchte ich meinen Dank entgegenbringen. Er hat sich immer mit meinen Problemen befasst und stand mir während meiner gesamten Laufbahn an der Universität zu Köln zur Seite. Wir konnten auch ausführlich zusammen über meine Arbeit diskutieren und Probleme aus der Welt schaffen. Auch möchte ich mich bedanken, dass er meine Arbeit Korrektur gelesen hat.

Ein besonderer Dank gilt auch **Dr. Tatjana Friedrich**. Sie hat sich auch, weit nach ihrer Promotion an der Universität zu Köln, immer gerne mit meiner Arbeit befasst und auseinandergesetzt. Wir konnten viele anregende Diskussionen führen und zum Schluss hat sie sich die Zeit genommen, um meine Arbeit Korrektur zu lesen.

Großen Dank schulde ich auch meinem Partner **Dr. Kai Zhang**. Er stand mir während der schwierigsten Zeit meiner Arbeit zur Seite und hat mich immer unterstützt. Auch konnte ich immer mit ihm über meine Arbeit diskutieren und habe sehr die konstruktive Kritik geschätzt.

Einen besonders großen Dank schulde ich **Sandra Kuhn, Monika Krämer, Claudia Heineke, Eva Lücke, Roland Niewerth, Andrea Illigner, Malte Karow, Tatjana Friedrich** und **Ulrich Deiters**. Sie waren selbst in den schwierigsten Zeiten immer für mich da, haben mich aufgebaut und immer unterstützt. Hier muss ich **Sandra Kuhn** hervorheben, sie war immer sofort zur Stelle, wenn es irgendwelche Probleme gab und sie ist mir immer ein perfektes Mannschaftsmitglied gewesen. Danke für die erfolgreichen und auch sehr unterhaltsamen Turniere.

Einen besonderen Dank möchte ich auch **Florian Bolz** aussprechen, der bei mir nicht nur seine Bachelorarbeit geschrieben hat, sondern der mir durch eine schwere Zeit durchgeholfen hat und immer für mich da war. Zudem war das Arbeiten mit ihm mir immer eine Freude, vor allem weil er meine Begeisterung für das Thema geteilt hat.

Der Firma **Beta-Gamma-Service GmbH & Co.KG** möchte ich für die Bestrahlung meiner Monomerlösungen danken. Besonders hervorheben möchte ich **Frau Dornau** und **Herrn Michel**, die mich sehr unterstützt haben und für mich immer ein offenes Ohr hatten.

Ruth Bruker möchte ich für die zahlreichen EDX-Messungen danken, ohne die viele Projekte nicht möglich gewesen wären.

Ich möchte auch **Dr. L. Belkoura** und **Dr. S. Roitsch** für die TEM-Messungen danken. Sie haben sich sehr viel Zeit genommen und waren immer gerne dazu bereit mir bei Problemstellungen zu helfen.

Dr. Alexander Klimka und **Fabienne Nickel** möchte ich für die antimikrobiellen Tests danken.

Andreas Adler gilt ein Dank für die chiralen HPLC- und GC/MS-Messungen und die vielen Diskussionen über die Problematik der Arbeit.

Lisa Roeder gilt ein besonderer Dank für die Durchführung der VSM-Messungen und die Diskussionen und Hilfestellungen während der Zusammenarbeit.

Dr. Selina Olthoff möchte ich für die Durchführung der XPS-Messungen im Arbeitskreis von Prof. Dr. K. Meerholz danke.

Bei **Dr. Kai Zhang** und **Kalie Cheng** möchte ich mich für die Durchführung der CV-Messungen danken.

Andreas Mettenbörger möchte ich für die XRD-Messungen im Mathur-Arbeitskreis danken.

Bei den Mitarbeitern, **Dr. Tatjana Friedrich**, **Dr. Kai Zhang**, **Jürgen Wolf**, **Dr. Philipp Friese**, **Jutta Flechtner-Stahl**, **Dr. Mirko Müller**, **Saman Gashimi** und **Kalie Cheng**, des Arbeitskreis Prof. Dr. B. Tieke möchte ich mich bedanken die mir immer zur Seite standen.

Dem Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Schmidt danke ich für ihre herzliche Aufnahme. Ganz besonders möchte ich **Eric Roeben, Lisa Roeder, Marc Effertz, Alexey Bushmelev, Silvio Sollazzo, Nico Hohlbein** und **Patricia Bach** hervorheben, die mir immer sehr geholfen haben und an meiner Seite standen, wenn es Probleme zu regeln galt.

Worte des Dankes möchte ich auch meinem Chemielehrer in der Mittelstufe Herrn **Brüning** aussprechen. Er hat mir die Chemie mittels Experimente und anschaulichen Erklärungen sehr nahe gebracht, so dass ich mich nach Umwegen für das Studium der Chemie entschieden habe.

Abstract

Aim of this work is the synthesis and functionalization of copolymer hydrogels based on N-isopropylacrylamide (NIPAM), acrylic acid (AA) and surfactant monomers (surfmers). The hydrogels were synthesized via γ -irradiation polymerization. The functionalization was carried out via diffusion, ion exchange or copolymerization of the functional molecules. The functionalized gels are suitable as active materials for optical sensor, catalysis or biomedical applications.

Highly sensitive optical sensor hydrogels were obtained upon incorporation of chemochromic azobenzene derivatives such as 4,4'-di(6-sulfato-hexyloxy)azobenzene (DSHA) and 2,2'-azinobis(3-ethylbenzo-thiazolin-6-sulfonate) (ABTS) into the hydrogel network. According to characteristic color changes caused by the different oxidation states of the azobenzene compound, various oxidants could be determined successfully and the ABTS dianion acts as a cross-linking agent in the gel. For DSHA it was found that the sterically unfavourable *cis*-configuration was much less incorporated in the gel than the *trans*-configuration. The DSHA Dianions could be used for alternating electrostatic layer-by-layer deposition with a trisamine.

Catalytically active hydrogels could be prepared via incorporation of palladium and platinum nanoparticles, or decatungstate polyanions. A number of catalytic reactions such as reduction of 4-nitrophenol, Suzuki cross-coupling, oxidation of isopropanol or photodegradation of methyl orange were successfully carried out. The functionalized hydrogels exhibit a high stability and notable reusability. The catalytic activity could be controlled by temperature variation above the lower critical solution temperature. Copolymerization of (2S,4R)-4-(acryloyloxy)pyrrolidine-2-carboxylic acid (A-Prolin) with NIPAM, led to functional hydrogels for organocatalysis.

Magnetic hydrogels based on NIPAM, 2-acrylamido-2-methyl-1-propan-sulfonate (AMPS) and non-ionic surfmers were synthesized via incorporation of magnetite. The gels exhibit temperature-induced phase transitions in oscillating magnetic field.

Antimicrobial hydrogels could be prepared upon functionalization with silver nanoparticles. Furthermore, NIPAM- and AA-based hydrogels were successfully developed for drug delivery. The gels exhibit a constant release of active ingredients such as L-Dopa or Ibuprofen in simulated gastric fluid (SGF, pH 1.2) and phosphate buffered solution (PBS, pH 6.8).

Kurzzusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist die Funktionalisierung von Copolymerhydrogelen bestehend aus N-Isopropylacrylamid (NIPAM) oder Acrylsäure (AS) mit Tensidmonomeren. Die Gele wurden durch eine γ -strahleninduzierte Polymerisation synthetisiert. Die Funktionalisierung erfolgt durch Diffusion, Gegenionenaustausch oder Copolymerisation des entsprechenden Funktionsmoleküls. Durch die Funktionalisierung ergeben sich Anwendungsmöglichkeiten der Gele in optischer Sensorik, Katalyse oder in Bereichen der Medizin.

Zur Entwicklung optischer Systeme wurden Azobenzol-Derivate, wie z.B. 4,4'-Di(6-sulfatohexyloxy)azobenzol (DSHA) und 2,2'-Azinobis(3-ethylbenzo-thiazolin-6-sulfonat) (ABTS) in die Gele eingebracht. Mit den Azobenzol-Derivaten konnten Oxidationsmittel anhand charakteristischer Farbänderungen nachgewiesen werden. Bei DSHA zeigte sich, dass die sterisch ungünstige *cis*-Konfiguration schlechter ins Gel eingebaut wird als die *trans*-Konfiguration. Mit DSHA und Bis(2-aminoethyl)amin gelang es, einen alternierenden elektrostatischen Schicht- für Schicht-Aufbau im Gel zu demonstrieren.

Katalytisch aktive Hydrogele konnten durch Einbau von Palladium- und Platin-Nanopartikeln oder Wolframoxidionen erzeugt werden. Katalytische Reaktionen wie z.B. die Reduktion von 4-Nitrophenol, eine Suzuki-Kreuzkupplung, Photooxidation von Isopropanol und Photozersetzung von Methylorange konnten mit Hilfe der Gele durchgeführt werden. Die katalytische Aktivität war durch Erhöhung der Temperatur über die Phasenübergangstemperatur zu beeinflussen. Die Gele konnten mehrfach wiederverwendet werden. Durch Copolymerisation von (2S,4R)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidine-2-carbonsäure (A-Prolin) mit NIPAM wurden Hydrogele für die Organokatalyse hergestellt. Es zeigte sich, dass die Anwesenheit von A-Prolin sowohl die Quelleigenschaften als auch die Phasenübergangstemperatur erheblich beeinflusst.

Durch den Einbau von Magnetit-Partikeln in ein Gel auf Basis von NIPAM, 2-Acrylamido-2-methyl-1-propan-sulfonat (AMPS) und einem nichtionischen Tensidmonomer konnte ein thermischer Phasenübergang in einem äußeren magnetischen Wechselfeld bewirkt werden.

Antimikrobiell wirksame Hydrogele konnten durch Funktionalisierung mit Silber-Partikeln hergestellt werden. Außerdem gelang es NIPAM- und AS-basierte Hydrogele für die Wirkstofffreisetzung herzustellen. Es zeigte sich, dass die Gele eine konstante Freisetzung von Wirkstoffen wie z.B. Ibuprofen und L-Dopa in simulierter Magensäure (pH 1,2) oder einer phosphatgepufferten wässrigen Lösung (pH 6,8) aufweisen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
---------------------------------	----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
------------------------------------	-----------

1. Einleitung	1
----------------------------	----------

2.Theorie.....	4
-----------------------	----------

2.1 Intelligente Hydrogele	4
----------------------------------	---

2.1.1 Quellungsgleichgewicht von Hydrogelen.....	4
--	---

2.1.2 Volumenphasenübergang von Hydrogelen.....	6
---	---

2.1.2.1 Hydrophobe Wechselwirkungen	6
---	---

2.1.2.2 Wasserstoffbrückenbindungen	6
---	---

2.1.2.3 Ionische Wechselwirkungen	6
---	---

2.1.2.4 Van der Waals-Wechselwirkungen	7
--	---

2.1.2.5 Einfluss von Ionen auf den Phasenübergang bei ionischen Gelen.....	7
--	---

2.2 Tenside.....	9
------------------	---

2.3 γ -strahleninduzierte Polymerisation	11
---	----

2.4 Verwendete Copolymerhydrogele	14
---	----

2.4.1 NIPAM-Copolymerhydrogele mit kationischen Tensidmonomeren.....	15
--	----

2.4.2 NIPAM-Copolymerhydrogele mit einem nichtionischen Tensidmonomer.....	19
--	----

2.4.3 Acrylsäure-Copolymerhydrogele mit einem nichtionischen Tensidmonomer	21
--	----

2.5 Funktionalisierungsmethoden von Copolymerhydrogelen.....	22
--	----

2.5.1 Gegenionenaustausch.....	23
--------------------------------	----

2.6 Nanopartikel	25
------------------------	----

2.6.1 Magnetische Nanopartikel	25
--------------------------------------	----

2.7 Wirkstofffreisetzung	27
--------------------------------	----

3. Motivation	29
----------------------------	-----------

4. Ergebnisse und Diskussion	30
---	-----------

4.1 Copolymerhydrogele als optische Sensoren.....	30
---	----

4.1.1 Photoisomerisierbares Copolymerhydrogel als optischer Sensor.....	30
---	----

4.1.1.1 Charakterisierung der Copolymerhydrogele mit DSHA	31
---	----

4.1.1.2 Schicht- für Schicht-Aufbau mit DSHA in Copolymerhydrogelen	34
---	----

4.1.2 Redox-Aktive Copolymerhydrogele als optochemische Sensoren.....	36
---	----

4.1.2.1 Charakterisierung der funktionalisierten Hydrogele mit ABTS.....	37
--	----

4.1.2.2 Cyclovoltammetrische Messungen	40
--	----

4.1.2.3 Nachweis von Oxidationsmitteln in Lösung	42
--	----

4.2 Katalytisch aktive Hydrogele mit immobilisierten Metall-Nanopartikeln	44
---	----

4.2.1 Palladium- und Platin-Nanopartikel.....	44
---	----

4.2.1.1 Synthese der Palladium- und Platin-Nanopartikel	45
---	----

4.2.1.2 Katalytische Eigenschaften der Hydrogele mit Metall-Nanopartikeln	47
---	----

4.2.1.3 Suzuki-Kreuzkupplung mit Copolymergelen funktionalisiert mit Palladium-Nanopartikeln	51
4.2.2 Copolymerhydrogele mit Isopolywolframat-Anionen.....	55
4.2.2.1 Funktionalisierung von Copolymerhydrogelen mit Isopolywolframat.....	55
4.2.2.2 Charakterisierung der funktionalisierten Copolymerhydrogele	57
4.2.2.3 Photokatalytische Oxidation von Isopropanol	59
4.2.2.4 Zersetzung von Methylorange.....	63
4.3 Copolymerhydrogele mit A-Prolin zur Verwendung in der Organokatalyse.....	66
4.3.1 Charakterisierung der Co- und Terpolymerhydrogele mit A-Prolin.....	68
4.3.2 Organokatalyse durch Co- und Terpolymerhydrogele mit A-Prolin	81
4.4 Copolymerhydrogele zur Anwendung in medizinischen Bereichen	83
4.4.1 Magnetische Gele.....	83
4.4.1.1 Charakterisierung der AMPS/NIPAM-Hydrogele	84
4.4.1.2 Synthese von Eisenoxid-Nanopartikel	95
4.4.1.3 Charakterisierung der Magnetit-Nanopartikel.....	99
4.4.1.4 Magnetische Eigenschaften der hergestellten Ferrogele	104
4.4.2 Hydrogele mit antimikrobiellen Eigenschaften	110
4.4.2.1 Synthese und Charakterisierung.....	111
4.4.2.2 Antimikrobieller Effekt von Silber-Nanopartikeln	115
4.4.3 Wirkstofffreisetzung	117
4.4.3.1 Wirkstofffreisetzung aus Acrylsäure-Hydrogelen und nichtionischen Tensidmonomeren.....	118
4.4.3.1.1 Quelleigenschaften der verwendeten Acrylsäure-Hydrogele	118
4.4.3.1.2 Freisetungsverhalten der Acrylsäure-Hydrogele	122
4.4.3.2 Co- und Terpolymerhydrogele zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung.....	130
4.4.3.2.1 Charakterisierung der verwendeten Co- und Terpolymerhydrogele	131
4.4.3.2.2 Wirkstofffreisetzung aus Co- und Terpolymerhydrogelen.....	138
4.4.3.3 Zusammenfassung	139
5. Zusammenfassung.....	141
6. Experimenteller Teil	143
6.1 Verwendete Chemikalien	143
6.2 Synthesevorschriften	145
6.2.1 Synthese von 2-(Methacryloyl)ethyl)dodecyldimethylammonium bromid.....	145
6.2.2 Synthese von 11-(Methacryloyloxy)undecyltrimethyl ammoniumbromid	147
6.2.3 Synthese von 11-(Acryloyloxy)undecyltrimethylammonium bromid.....	149
6.2.4 Synthese von ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl- α -methacrylat	152
6.2.5 Synthese von (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidin-2-carbonsäure.....	158
6.2.6 Reduktion von 4-Nitrophenol	160
6.2.7 Suzuki-Kreuzkupplung zu Herstellung von Biphenyl	161
6.2.8 Oxidation von Isopropanol zu Aceton	162
6.2.9 Zersetzung von Methylorange mit Isopolywolframat-Hydrogelen	163
6.3 Methoden und Messgeräte.....	164
6.3.1 ¹ H-NMR-Spektroskopie.....	164

6.3.2 Elementaranalyse	164
6.3.3 Erstellung der ternären und quaternären Phasendiagramme.....	164
6.3.4 Herstellung der Hydrogele	164
6.3.5 Messung der Phasenübergangstemperatur	165
6.3.6 Ermittlung des Quellgrades.....	165
6.3.7 Funktionalisierung der Hydrogele über Gegenionenaustausch	167
6.3.8 REM-EDX-Messungen	169
6.3.9 Photoisomerisierung von DSHA und entsprechende UV-Messungen	169
6.3.10 Schicht- für Schicht-Aufbau von DSHA in einem hydrogel	169
6.3.11 Cyclovoltammetrie.....	170
6.3.12 Kryo-TEM-Aufnahmen und Elektronendiffraktometrie.....	170
6.3.12.1 TEM-Aufnahmen von Nanopartikeln im Hydrogel	170
6.3.12.2 TEM-Aufnahmen von ausgewaschenen Nanopartikeln.....	170
6.3.12.3 Kryo-TEM-Aufnahmen.....	170
6.3.13 Antimikrobielle Tests.....	171
6.3.14 Einstellung des pH-Wertes	171
6.3.15 Herstellung von SGF und PBS	171
6.3.16 Bestimmung des Extinktionskoeffizienten	171
6.3.17 Beladung der Co- und Terpolymerele mit Wirkstoffen und ihre Freisetzung ...	172
6.3.18 Messungen am Vibrationsmagnetometer.....	172
6.3.19 Ermittlung der spezifischen Heizleistung	172
6.3.20 Quellung von ABTS-Hydrogelen in Oxidationsmitteln und Reduktion mit Natriumborhydrid	173
6.3.21 Bestrahlung von Isopolywolframat funktionalisierten Gelen in Lösung	174
6.3.22 Freisetzung von Isopolywolframat-Anionen aus Hydrogelen	174
7. Literaturverzeichnis.....	175

Abkürzungsverzeichnis

δ	chemische Verschiebung
ε	Extinktionskoeffizient
η	dynamische Viskosität
λ	Wellenlänge
μ	Massenbruch
μ	chemisches Potential
μ_{Gel}	elastischer Beitrag des Netzwerks zum chemischen Potential
μ_{Ion}	ionischer Beitrag zum chemischen Potential
μ_{Wasser}	Beitrag der Wasseraufnahme des Gels zum chemischen Potential
ν	Anzahl der Kettenbestandteile pro Volumeneinheit
Π_{Gel}	osmotischer Druck des Polymernetzwerks
Π_{Ion}	osmotischer Druck der Ionen
τ_0	$1/f_0$, f_0 = Larmor-Frequenz
τ_B	Relaxationszeit nach Brown
τ_{eff}	effektive Relaxationszeit
τ_N	Relaxationszeit nach Néel
φ	Volumenanteil des Polymers im Gel
φ_0	Volumenbruch des Netzwerks
χ	Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter
a.u.	arbitrary units
A	Absorption
a_0	Fläche des hydrophilen Tensidkopfes
A_0	Absorption zum Zeitpunkt 0
A_{max}	Maximale Absorption
A_t	Absorption zum Zeitpunkt t
A-Prolin	(2S,4R)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidine-2-carbonsäure
ABTS	2,2'-Azinobis(3-ethylbenzo-thiazolin-6-sulfonat)
AMPS	2-Acrylamido-2-methyl-1-propan-sulfonat
AS	Acrylsäure
AUTMAB	11-(Acryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid
BGS	Beta-Gamma-Service

c	Konzentration
c_{Gel}	Konzentration der mobilen Ionen im Gel
c_p	spezifische Wärmekapazität
c_{Wasser}	Konzentration der mobilen Ionen im umgebenen Wasser
$CDCl_3$	deuteriertes Chloroform
cmc	kritische Mizellenbildungskonzentration
$-COO^-$	deprotonierter Carbonsäure-Rest
$-COOH$	Carbonsäure-Rest
CV	Cyclovoltammetrie
d	Dublett (NMR)
D_2O	Deuteriumoxid
DCM	Dichlormethan
DHP	3,4-Dihydro-2H-Pyran
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSHA	4,4'-Di(6-sulfato-hexyloxy)azobenzol
E	elektrisches Potential
e_{aq}	freies Elektron in wässriger Lösung
E_0	Standardpotential
E_B	Bindungsenergie
E_a	gesamte anisotrope Energie
EDX	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
eV	Elektronenvolt
f_0	Larmor-Frequenz
FOC	Ferrocen
Gew.-%	Gewichtsprozent
h	Stunde
H	Feldstärke
H_C	Koerzitivitätsfeldstärke
ITO	Indium-Zinn-Oxid (indium-tin-oxide)
k_B	Boltzmannkonstante
k	Geschwindigkeitskonstante
Kat.	Katalysator
KPS	Kaliumperoxodisulfat
l_c	Länge der hydrophoben Alkylkette

LCST	untere kritische Entmischungstemperatur (lower critical solution temperature)
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
m	Multiplett (NMR)
M	molare Masse
M^{z+}	Kation der Ladung $z+$
m_0	Masse zum Zeitpunkt 0
m_t	Masse zum Zeitpunkt t
M_m/M_S	normierte Magnetisierung
M_n	Zahlenmittel
M_S	Sättigungsmagnetisierung
M_R/M_S	Remanenz
MCl_z	Chlorsalz
MEDDAB	2-(Methacryloyl)ethyl)dodecyldimethylammoniumbromid
MRT	Magnetresonanztomographie
MUTMAB	11-(Methacryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid
N	Avogadrozahl
n^*	Konzentration der negativen Ladungen im Gel in Mol pro Volumeneinheit
n_{Cl}	Gesamtkonzentration der Chloridionen im Netzwerk
n_{Cl}^0	Gesamtkonzentration der Chloridionen in der gesamten Lösung
n_{COO^-}	Gesamtkonzentration der negativen Ladungen im Gel
n_{Gel}	Gesamtkonzentration der mobilen Ionen im Gel
n_{H^+}	Gesamtkonzentration der Protonen im Netzwerk
$n_{H^+}^0$	Gesamtkonzentration der Protonen in der gesamten Lösung
n_{LM}	Gesamtkonzentration der mobilen Ionen im Lösungsmittel
n_M	Gesamtkonzentration der mobilen Salzkationen im Netzwerk
n_M^0	Gesamtkonzentration der mobilen Salzkationen in der gesamten Lösung
n_{OH^-}	Gesamtkonzentration der Hydroxid-Ionen im Netzwerk
$n_{OH^-}^0$	Gesamtkonzentration der Hydroxid-Ionen in der gesamten Lösung
NIPAM	N-Isopropylacrylamid
NP	Nanopartikel

NxTyA	10 Gew.-% N-Isopropylacrylamid, x Gew.-% PEO-R-MA-40, y Gew.-% Acrylsäure
Ox.	Oxidation
P	kritischer Packungsparameter
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung (phosphate buffered solution)
PEO-R-MA-40	ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl- α -methacrylat
q	Quintett (NMR)
R	allgemeine Gaskonstante
R	Widerstand
r_H	hydrodynamischer Radius
Red.	Reduktion
REM	Rasterelektronenmikroskop
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde
s	Singulett (NMR)
S	Quellgrad
S. aureus	Staphylococcus aureus
SANS	Neutronenkleinwinkelstreuung
SAXS	Röntgenkleinwinkelstreuung
SGF	simulierte Magensäure (simulated gastric fluid)
SHP	spezifische Heizleistung (specific heating power)
t	Zeit
t	Triplett (NMR)
T	Tesla
T	Temperatur
T	Transmission
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
V	molares Volumen
V_0	Volumen des trockenen Gels
V_{HS}	Volumen des hydrophoben Schwanzes
V_m	molares Volumen des Lösungsmittels
Vis	sichtbares Licht (visible)

VSM	Vibrationsmagnetometer (vibrating sample magnetometer)
XPS	Röntgenphotoelektronenspektroskopie
XRD	Röntgendiffraktometrie

1. Einleitung

Gele bestehen aus einem Polymernetzwerk, der Gelmatrix, und vom Polymernetzwerk aufgenommenen gasförmigen oder flüssigen Stoffen. Diese lassen sich nach den aufgenommenen Stoffen in Aerogele, Organogele und Hydrogele unterteilen. So ist der aufgenommene Stoff bei Aerogelen ein Gas, bei Organogelen ein organisches Lösungsmittel und bei Hydrogelen Wasser.^[1-3]

In Hydrogelen besteht zumindest ein Teil des Netzwerks aus hydrophilen Gruppen. Durch die Hydrophilie sind Hydrogele in der Lage, große Mengen an Wasser und gegebenenfalls in der wässrigen Phase gelöste oder dispergierte Substanzen zu immobilisieren.^[1-3] Manche Gele sind sogar in der Lage, Wassermengen einzulagern, die dem 1000-fachen des Polymergewichts entsprechen.^[4,5] Solche Gele werden als Superabsorber bezeichnet. Diese finden z. B. in Windeln oder auch als Wasserspeicher zur Pflanzenbewässerung (Abb. 1.1a) Anwendung. Ein anderes Beispiel sind medizinische Produkte wie Wundauflagen und Kühlpflaster (Abb. 1.1b).^[6,7]

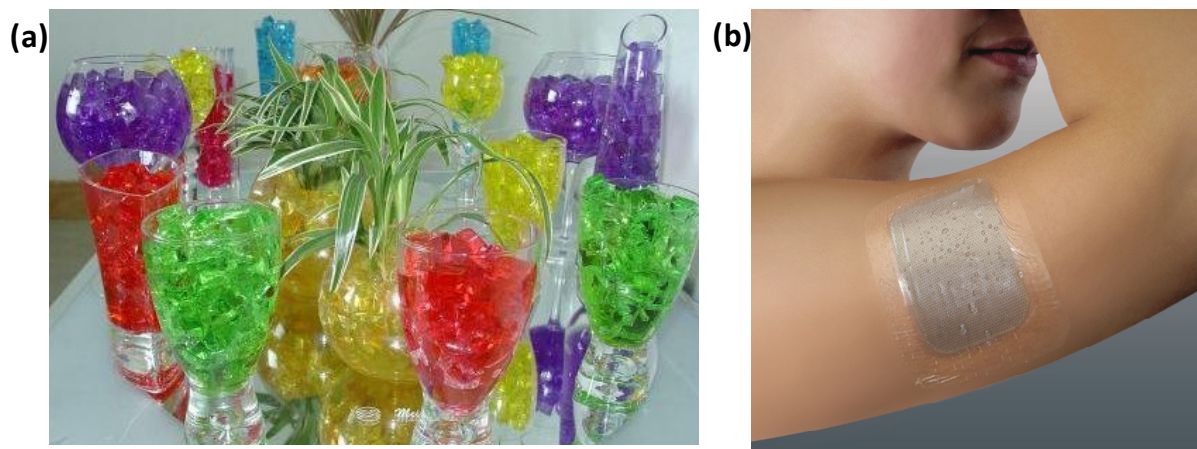


Abbildung 1.1: Hydrogele zur Bewässerung von Pflanzen (a) oder zur Kühlung als Pflaster (b) (entnommen aus der Literatur [6,7]).

Abhängig von ihrer Struktur können Hydrogele auf die Änderung eines externen Parameters wie Temperatur,^[8] pH-Wert,^[9] magnetisches Feld^[10] oder Licht^[11] mit einer Wasseraufnahme oder -abgabe reagieren.^[1,12,13] Gele, deren Verhalten über äußere Parameter kontrollierbar ist, werden als intelligente Hydrogele bezeichnet. Oft führen geringe Änderungen der Parameter zu einem Phasenübergang von einem klaren, hydrophilen, gequollenen zu einem trüben, hydrophoben, geschrumpften Zustand (Abb. 1.2). Wird die Änderung der Parameter rückgängig gemacht, ist die Phasenumwandlung reversibel, das bedeutet, dass das Gel gezielt zwischen einem gequollenen und geschrumpften Zustand geschaltet werden kann.

Die reversible Änderung der Eigenschaften beim Phasenübergang macht intelligente Hydrogele unter anderem für den Bereich der Sensorik interessant. Hydrogelsensoren bestehen in der Regel aus einem Hydrogelelement und einem Transduktor, der eine Eigenschaft des Gels, wie zum Beispiel Volumen oder Lichttransmission, in ein optisches, elektrisches oder mechanisches Signal umwandelt.^[11]

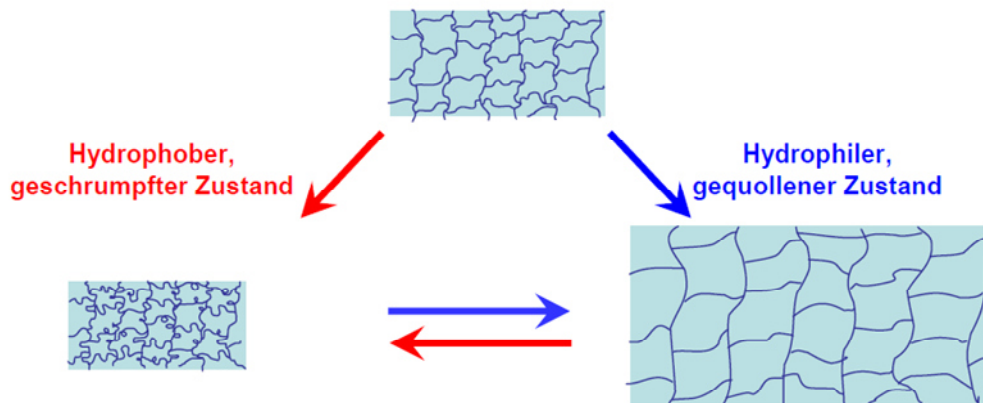


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung des reversiblen Phasenübergangs eines intelligenten Hydrogels (entnommen aus der Literatur [14]).

Dank des kontrollierbaren Phasenübergangs haben Hydrogele in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit im medizinischen Bereich wie z.B. bei der Wirkstofffreisetzung gefunden. Die Hydrogelmatrix kann hierbei entweder eine rein sterische Immobilisierung oder attraktive Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Polymernetzwerk initiieren. Im Körper liegt eine erhöhte Temperatur im Bereich des Magens mit einem niedrigen pH-Wert vor. Für die kontrollierte Freisetzung von Arzneistoffen eignen sich daher vor allem pH- und temperatursensitive Hydrogele. Als temperatursensitive Hydrogele finden vor allem N-Isopropylacrylamid (NIPAM)-basierte Gele Anwendung, da die Phasenübergangstemperatur nahe der Körpertemperatur liegt. Friedrich zeigten in ersten Arbeiten am Beispiel des Antirheumatikums Ibuprofen, dass sich durch den Einbau von copolymerisierten nichtionischen Tensidmizellen in das Polymernetzwerk das Freisetzungsverhalten von NIPAM-Gelen optimieren lässt und zudem über die Tensidkonzentration der Freisetzungszeitraum über einen großen Bereich variiert werden kann.^[14]

Es ist daher von großem Interesse, intelligente pH-sensitive Copolymerhydrogele herzustellen und sie zur konstanten Freisetzung im Magen zu verwenden. Darüber hinaus kann die Freisetzung durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, wie zum Beispiel durch den freizusetzenden Wirkstoff, den pH-Wert, bei dem die Gele hergestellt wurden, den Quellgrad

der Gele zu Beginn der Freisetzung und den Tensidgehalt der Gele. Neben Copolymerhydrogelen können auch Terpolymerhydrogele eingesetzt werden, die sowohl ein pH- als auch ein temperatursensitives Verhalten zeigen. Bei diesen Gelen besteht nach Optimierung aller Faktoren die Möglichkeit, dass der Wirkstoff im Magen kaum und im Darm konstant freigesetzt wird. Es ist ein Ziel dieser Arbeit an Copolymerhydrogelen die verschiedenen Einflüsse auf die Freisetzung zu zeigen, um dann mit Co- und Terpolymerhydrogelen eine konstante Wirkstofffreisetzung im Magen oder im Darm zu simulieren.

Ein breites Anwendungsfeld für Hydrogele kann erschlossen werden, wenn Moleküle mit funktionellen Eigenschaften im Gelnetzwerk fixiert werden. Eine besonders elegante Methode wurde von Friedrich et al. für Copolymergele aus NIPAM und kationischen Tensidmizellen am Beispiel eines Fluoreszenzfarbstoffs beschrieben.^[15] In den NIPAM/Tensid-Copolymerhydrogelen stellen die Polymermizellen aufgrund ihrer Ladung Ankerpunkte im Gel dar, an denen entgegengesetzt geladene Funktionsmoleküle unter Ionenaustausch elektrostatisch adsorbiert werden konnten. Zur Adsorption kann das starke und reversible Quellverhalten der Copolymergele genutzt werden. So konnte beim Quellvorgang ein anionischer Fluoreszenzfarbstoff in das Gel eingebracht und an den Mizellen adsorbiert werden. Nicht elektrostatisch gebundene Ionen wurden durch anschließende Quell- und Schrumpf-Zyklen ausgewaschen. Hierdurch ließen sich thermosensitive Hydrogele herstellen, die beim Phasenübergang eine Änderung der Emission zeigten.^[15] In weiteren Arbeiten konnte die prinzipielle Eignung dieser Methode zur Herstellung von Hydrogelen mit Katalysatoren oder Farbstoffen aufgezeigt werden. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das beschriebene Konzept aufzugreifen und Katalysatoren, Nanopartikel für medizinische Anwendungen und redoxaktive Farbstoffe in die Gele einzubauen.

2.THEORIE

2.1 INTELLIGENTE HYDROGELE

Hydrogele bestehen aus einem dreidimensionalen Polymernetzwerk und Wasser.^[4,12,16] Die Vernetzung im Gel kann sowohl physikalisch, durch Wasserstoffbrückenbindungen, ionische Bindungen oder Verschlaufung, als auch chemisch, durch kovalente Bindungen, erfolgen.^[1] Zum größten Teil liegen aber beide Vernetzungsarten gleichzeitig vor. Dabei sind einige physikalische Vernetzungsarten, wie Wasserstoffbrückenbindungen, reversibel und können, während des Quellvorgangs, aufgebrochen werden. Das Gel selbst besteht meistens aus 90% Wasser, wodurch das Gel wasserähnliche Transporteigenschaften von gelösten Substanzen aufweist. Durch die feste Formgebung, Elastizität und die wasserähnlichen Transporteigenschaften der Hydrogele, vereinen sie die Eigenschaften von Festkörpern und Flüssigkeiten miteinander.^[1,17,18]

Ein ideales Hydrogel-Polymernetzwerk ist ein einziges Molekül. Das bedeutet, dass alle Monomere miteinander verbunden sind und ein großes Makromolekül bilden.^[16,18] Ein reales Hydrogelnetzwerk enthält zahlreiche Defekte, wie endständige Ketten, Verschlaufungen oder große, lineare Polymerketten, die im Gelinneren eingeschlossen sind. Manche Eigenschaften der Gele, wie Elastizität, Permeabilität oder Quellrate hängen direkt von den Defekten im Netzwerk ab.^[16]

2.1.1 QUELLUNGSGLEICHGEWICHT VON HYDROGELEN

Das Quellverhalten von Gelen ist isotrop. Das bedeutet, dass zum Beispiel ein zylinderförmiges Gel sowohl in axialer als auch in radialer Richtung um den gleichen Längenanteil beim Quellen zunimmt. Das Quellen von Gelen kann man in zwei separate Prozesse aufteilen, in einen Diffusions- und einen Scherprozess. Bei der Diffusion von Wasser in das Polymernetzwerk dehnt sich das Netzwerk, und Scherenergie wird aufgebaut. Die Scherenergie beschreibt die Elastizität des Polymernetzwerks, d.h. die Triebkraft, zur Beibehaltung der Form des Gels.^[17,19]

Das Quellverhalten, d.h. die Wasseraufnahme, von Hydrogelen ist ein komplexer Prozess, bei dem viele Faktoren eine Rolle spielen. Im Folgenden betrachten wir nur das chemische Potential des Gels beim Quellungsgleichgewicht. Das Quellungsgleichgewicht kann nur erreicht werden, wenn die Wasseraufnahme mit den Scherkräften des Polymernetzwerks im Gleichgewicht steht. In diesem Fall ist das gesamte chemische Potential (μ) gleich null. Das

chemische Potential setzt sich aus drei verschiedenen Beiträgen zusammen, den chemischen Potentialen des elastischen Gelnetzwerks (μ_{Gel}), des ionischen Beitrags (μ_{Ion}) und der Wasseraufnahme des Gels (μ_{Wasser}):^[16–20]

$$\mu = \mu_{Wasser} + \mu_{Gel} + \mu_{Ion} \quad (2.1)$$

Durch die Flory-Huggins-Theorie ist der Term der Wasseraufnahme gegeben mit:

$$\mu_{Wasser} = RT[\ln(1 - \varphi) + \varphi + \chi\varphi^2] \quad (2.2)$$

Dabei steht R für die allgemeine Gaskonstante, T für die Temperatur, φ für den Volumenanteil des Polymers im Gel und χ für den Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter, der die Wechselwirkungen zwischen dem Polymer und dem Wasser beschreibt.

Der Term des elastischen Gelnetzwerks (μ_{Gel}) hängt von dessen Volumen und der Vernetzung des Gels ab. Die Vernetzung kann durch die Zugabe des Vernetzers, aber auch durch den Wasseranteil während der Polymerisation beeinflusst werden. Durch einen höheren Wasseranteil während der Polymerisation verringern sich die Verschlaufungen im Gelnetzwerk. Allgemein gilt: Je stärker das Gel vernetzt ist, desto geringer ist der Quellgrad des Gels. Dies wird beschrieben durch:^[17,19,21]

$$\mu_{Gel} = RTV \frac{n}{V_0} \varphi^{\frac{1}{3}} \quad (2.3)$$

mit V als molares Volumen des reinen Wassers, V_0 als Volumen des trockenen Polymers und n als die Anzahl der elastischen Ketten im Netzwerk.

Der letzte Term beschreibt die Ionenkonzentration (μ_{Ion}) inner- und außerhalb des Gels. Liegen Ionen im Gel, als Gegenionen von ionischen Gelkomponenten, oder in der Ausgangslösung vor, entsteht ein osmotischer Druck, der das Quellverhalten von Gelen erheblich beeinflusst. Dieser Term wird beschrieben durch:^[22,23]

$$\mu_{Ion} = -RTV\Sigma(c_{Gel} - c_{Wasser}) \quad (2.4)$$

mit c_{Gel} als Konzentration der mobilen Ionen im Gel und c_{Wasser} als Konzentration der mobilen Ionen im umgebenden Wasser.

2.1.2 VOLUMENPHASENÜBERGANG VON HYDROGELN

Bei Volumenphasenübergängen in Hydrogelen überwiegen die anziehenden die repulsiven Wechselwirkungen des Polymernetzwerks und das Gel schrumpft. Zu den repulsiven Wechselwirkungen gehören elektrostatische Wechselwirkungen, Abstoßung von gleichen Ladungen im Polymernetzwerk oder auch ein osmotischer Druck, der eine Vergrößerung des Netzwerks auslöst. Zu den anziehenden Wechselwirkungen zählen Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophobe, ionische und van der Waals-Wechselwirkungen. Diese Kräfte konkurrieren im Gel miteinander.^[16,17,24]

2.1.2.1 HYDROPHOBE WECHSELWIRKUNGEN

Hydrophobe Wechselwirkungen treten zwischen unpolaren Teilen der Polymerkette auf. Vor dem Phasenübergang, wenn das Gel im gequollenen Zustand vorliegt, werden die hydrophoben Kettenenden von Wassermolekülen abgeschirmt. Diese bilden eine Art Käfig, auch Eisberg genannt, um die hydrophoben Gruppen. Durch eine bestimmte Anordnung der Wassermoleküle können diese als gefroren betrachtet werden. Wird zum Beispiel die Temperatur erhöht, „schmilzt“ die Eisberg-Struktur der Wassermoleküle, dadurch erhöht sich die Entropie des Systems und das Gel schrumpft zusammen. Durch das Schrumpfen des Gelnetzwerks wechselwirken die hydrophoben Gruppen des Polymernetzwerks miteinander und die Entropie sinkt wieder ab.^[16,17,24]

2.1.2.2 WASSERSTOFFBRÜCKENBINDUNGEN

Als Beispiel für Wasserstoffbrückenbindungen kann man den Phasenübergang von pH-sensitiven Gelen betrachten. pH-sensitive Hydrogele können zu bestimmten Gruppen im Polymernetzwerk Wasserstoffbrückenbindungen aufbauen. Bei Acrylsäure-Gelen, die mit einem Polyethylenoxid-Derivat copolymerisiert sind, können sich zwischen den Ether-Gruppen des Ethylenoxids und den Carbonsäure-Gruppen der Acrylsäure Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Dies funktioniert aber nur bei niedrigem pH-Wert, da die Säuregruppe protoniert vorliegen muss. Durch die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen schrumpft das Gel.^[16,17,24]

2.1.2.3 IONISCHE WECHSELWIRKUNGEN

Gele, die durch ionische Wechselwirkungen einen Phasenübergang eingehen, sind meist auch sensitiv für Änderungen von pH-Wert, Licht, Salz-Konzentrationen und elektrischen Feldern.

Der Volumenphasenübergang hängt bei den ionisierbaren Gelen vom Grad der Ionisierung ab. Je höher dieser ist, desto größer ist die Volumenänderung beim Phasenübergang. Dieser entsteht zum Beispiel, wenn im Hydrogel sowohl anionische als auch kationische Komponenten vorhanden sind. Bei neutralem pH-Wert liegen beide ionisiert vor und können eine ionische Bindung bilden. Dadurch schrumpft das Gel.^[16,17,24]

2.1.2.4 VAN DER WAALS-WECHSELWIRKUNGEN

Der Phasenübergang wird herbeigeführt durch die Überwindung von hydrophilen Wechselwirkungen zwischen Polymer und Lösungsmittel durch anziehende Polymer-Polymer-Wechselwirkungen. Diese werden erreicht, indem andere Lösungsmittel, wie Alkohol, Aceton, DMSO oder ähnliches mit Wasser gemischt werden. Durch das Vermischen des Wassers mit nicht polaren Lösungsmitteln werden die van der Waals-Wechselwirkungen erhöht.^[16,17,24]

2.1.2.5 EINFLUSS VON IONEN AUF DEN PHASENÜBERGANG BEI IONISCHEN GELEN

Die meisten Theorien über den Phasenübergang von Hydrogelen beschreiben diesen in destillierten Lösungsmitteln.^[19] Es wurde gezeigt, dass nicht nur die Salzkonzentration, sondern auch die Wertigkeit der Ionen einer Salzlösung einen Einfluss auf den Phasenübergang haben. Wird ein Gel mit negativ geladenen Gruppen, wie -COO^- , betrachtet, können diese von positiv geladenen Gruppen, wie H^+ , Na^+ oder Mg^{2+} , neutralisiert werden. Durch das Einbringen von Ionen ins Gel entsteht ein osmotischer Druck, der wie folgt ausgedrückt werden kann:^[22]

$$\Pi_{Ion} = (n_{Gel} - n_{LM})NkT \quad (2.5)$$

mit dem osmotischen Druck der Ionen Π_{Ion} , der Gesamtkonzentration der mobilen Ionen im Gel n_{Gel} , der Gesamtkonzentration der mobilen Ionen im Lösungsmittel n_{LM} , die Avogadrozahl N , die Boltzmann-Konstanten k und die Temperatur T .

Der gesamte osmotische Druck des Gels besteht aus zwei Anteilen. Ein Anteil bezieht sich auf das Netzwerk selbst, der andere auf die unterschiedlichen Ionenkonzentrationen in und um das Gel herum. Der osmotische Druck Π_{Gel} des Polymernetzwerks ist gegeben durch die Flory-Huggins-Formel:^[22]

$$\Pi_{Gel} = -\frac{Nk_B T}{V_m} \left[\varphi + \ln(1 - \varphi) + \frac{1}{2} \frac{\Delta F}{k_B T} \varphi^2 \right] + \nu k T \left[\frac{1}{2} \frac{\varphi}{\varphi_0} \left(\frac{\varphi}{\varphi_0} \right)^{\frac{1}{3}} \right] \quad (2.6)$$

mit dem Molvolumen V_m des Lösungsmittels, der Anzahl ν der Kettenbestandteile pro Volumeneinheit mit $\varphi = \varphi_0$, dem Volumenbruch φ_0 des Netzwerks mit der Bedingung, dass die einzelnen Polymerketten eine zufällige Konfiguration besitzen und der Änderung der Freien Energie ΔF verknüpft mit der Bildung von Verbindungen von Polymersegmenten.

Wenn das Gel in einer teildissoziierten wässrigen Lösung von MCl_z vorliegt, dann ist die Gesamtkonzentration der mobilen Ionen: ^[22]

$$\text{im Gel:} \quad n_{Gel} = n_{H^+} + n_{OH^-} + n_M + n_{Cl} \quad (2.7)$$

$$\text{und im Lösungsmittel:} \quad n_{LM} = n_{H^+}^0 + n_{OH^-}^0 + n_M^0 + n_{Cl}^0 \quad (2.8)$$

gegeben. Hierbei sind n_{H^+} die Gesamtkonzentration der Protonen, n_{OH^-} die Gesamtkonzentration der Hydroxidionen, n_M die Gesamtkonzentration der Salzkationen M^{z+} und n_{Cl} die Gesamtkonzentration der Chloridionen des Salzes im Gelnetzwerk, und die Größen n_x^0 zeigen die Gesamtkonzentrationen der jeweiligen Ionen im gesamten Lösungsmittel an.

Die negativen Ladungen im Gel selbst müssen auch berücksichtigt werden. Diese sind unabhängig vom Quellgrad des Hydrogels und gegeben durch: ^[22]

$$n_{COO^-} = n^* \left(\frac{\varphi}{\varphi_0} \right). \quad (2.9)$$

n^* gibt die negativen Ladungen im Netzwerk in Mol pro Volumeneinheit wieder.

Die Ergebnisse zeigen, dass die negativen Ladungen des Polymernetzwerks unterhalb einer kritischen Konzentration mit Protonen neutralisiert werden. Wird die Konzentration des Salzes in der Lösung erhöht und übersteigt eine kritische Konzentration, dann werden die Protonen im Gel durch Kationen des Salzes ausgetauscht. Wenn das Salz einwertige Salzkationen M^+ hat ändert sich die Konzentration der Kationen im Gel nicht. Liegt aber ein zwei- oder mehrwertiges Kation M^{z+} , mit $z \geq 2$, im Salz vor, erfolgt dadurch eine drastische Änderung des osmotischen Drucks. Zudem ist die Volumenänderung des Gels bei zweiwertigen Salzkationen, größer als bei einwertigen. Die Konzentration des Salzes, bei der ein Volumenphasenübergang ausgelöst wird, ist von zweiwertigen Kationen geringer als von einwertigen, da die zweiwertigen Kationen doppelt so viele negative Ladungen neutralisieren können. ^[22]

2.2 TENSIDE

Tenside sind amphiphile Moleküle, die aus einem hydrophoben Schwanz und einem hydrophilen Kopf aufgebaut sind. Durch diesen Aufbau sind sie sowohl in polaren als auch in unpolaren Lösungsmitteln löslich. Es gibt vier verschiedene Kategorien von Tensiden: Kationische, anionische, amphotere und nichtionische Tenside (Abb. 2.1).^[25–27] Amphotere Tenside tragen gegensätzliche Ladungen am Tensidkopf. Dadurch sind sie abhängig von pH-Wert entweder kationisch, anionisch oder zwitterionisch. Letzteres ist am isoelektrischen Punkt der Fall, bei dem sie unlöslich sind. Bei nichtionischen Tensiden besteht der Tensidkopf meist aus Polyethylenoxid-Gruppen. Können diese nicht ausreichend hydratisiert werden, zum Beispiel bei hohen Temperaturen, tritt eine Trübung auf und es entsteht eine tensidreiche und eine tensidarme Phase.^[26]

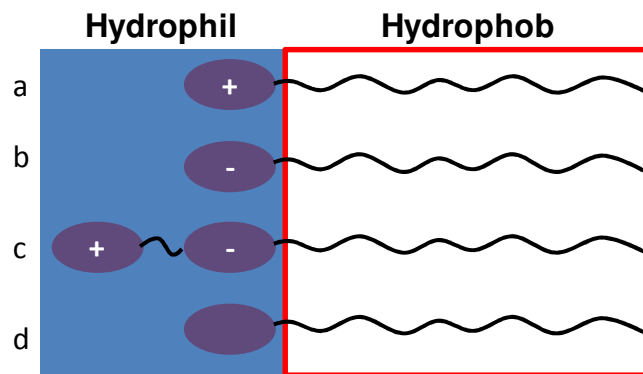


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der verschiedenen Tensid-Gruppen: (a) kationische, (b) anionische, (c) amphotere und (d) nichtionische Tenside.

Tenside lagern sich bevorzugt an Grenzflächen an und verringern dadurch die Oberflächenspannung. Mit steigender Tensidkonzentration sinkt die Oberflächenspannung, bis zu einer bestimmten Konzentration, ab, von der an sie nahezu konstant bleibt. Ab dieser Konzentration sind die Grenzflächen mit Tensidmolekülen gesättigt und die Tenside bilden Aggregate. Die Konzentration, bei der das Phänomen eintritt, wird kritische Mizellenbildungskonzentration (cmc) genannt.^[25–29] Die Triebkraft der Mizellenbildung ist die Unmischbarkeit von Kohlenwasserstoffketten des hydrophoben Schwanzes mit Wasser. Bei der Bildung einer Mizelle in Wasser ist der hydrophobe Teil des Tensids im Mizellkern aggregiert.^[29] Tenside können verschiedene Aggregate bilden. Abbildung 2.2 zeigt fünf Beispiele von Tensidaggregaten. Welches Aggregat gebildet wird, hängt von mehreren Faktoren ab, wie der Beschaffenheit des Tensids, der Tensidkonzentration, der Temperatur, dem Elektrolytgehalt der Lösung.^[25–28] Wenn nur die Beschaffenheit des Tensids betrachtet

wird, kann durch Berechnung des kritischen Packungsparameters (P) festgelegt werden, welches Aggregat vorzugsweise gebildet wird. Der kritische Packungsparameter lässt sich berechnen durch:^[26]

$$P = \frac{V_{HS}}{a_0 l_c} \quad (2.10)$$

mit dem Volumen V_{HS} des hydrophoben Schwanzes, der Fläche a_0 des hydrophilen Kopfes und der Länge l_c der hydrophoben Alkylkette. Abbildung 2.2 und Tabelle 2.1 zeigen verschiedene Tensidaggregate und den dazugehörigen kritischen Packungsparameter.^[26,30]

Tabelle 2.1: Kritischer Packungsparameter und die dazugehörigen Mizellaggregate.^[26]

	Aggregat	Abbildung 2.2
$P \leq 0,33$	Kugelmizelle	B
$0,33 < P < 0,5$	Zylinder oder Stäbchenmizelle	A
$0,5 < P < 1$	Vesikel oder flexible Doppelschicht	D
$P = 1$	Planare Doppelschicht	C
$P > 1$	Inverse Mizelle	E

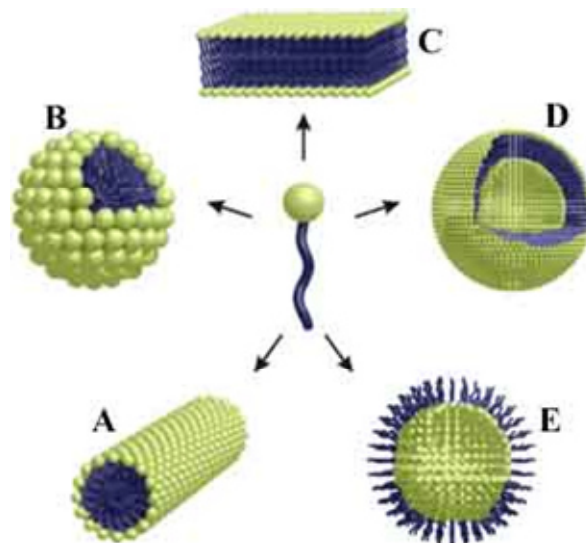


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung von Tensidaggregaten. In der Mitte ist das separate Tensidmolekül dargestellt. (A) Stäbchenmizelle, (B) Kugelmizelle, (C) Doppellamelle, (D) Vesikel, (E) inverse Mizelle (entnommen aus der Literatur [30]).

Die Struktur der Tenside kann so modifiziert werden, dass sie homo- oder copolymerisieren können, zum Beispiel durch Einfügen einer Doppelbindung. Bei Tensiden gibt es mehrere Möglichkeiten, Doppelbindungen in das System einzufügen: Am hydrophilen Kopf (Abb. 2.3b), am Ende des hydrophoben Schwanzes (Abb. 2.3a) oder im hydrophoben Schwanz (Abb. 2.3c).^[26,31] Die Doppelbindung hat einen erheblichen Einfluss auf die Aggregatbildung

des Tensids. So bilden z.B. Tensidmonomere mit einer cis-Doppelbindung größere Aggregate aus.^[27] In dieser Arbeit werden sowohl T-Tensidmonomere (Abb. 2.3a), die die polymerisierbare Gruppe am hydrophoben Schwanz tragen, als auch H-Tensidmonomere (Abb. 2.3b), die die polymerisierbare Gruppe am hydrophilen Kopf tragen, verwendet.

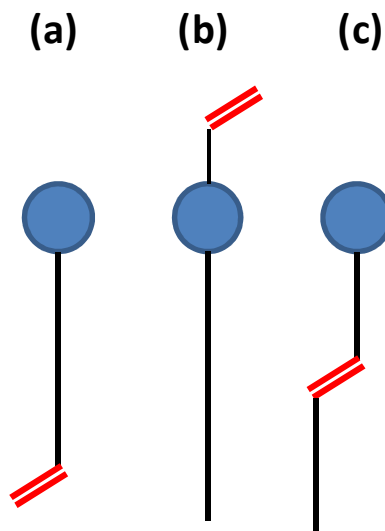


Abbildung 2.3: Strukturen von verschiedenen polymerisierbaren Tensiden mit der Doppelbindung am hydrophoben Schwanz (a), an der hydrophilen Kopfgruppe (b) oder in der Mitte des hydrophoben Schwanzes (c).^[26]

2.3 γ -STRAHLENINDUZIerte POLYMERISATION

Zur Herstellung von Hydrogelen gibt es unterschiedliche Polymerisationsmethoden. Häufig wird die freie radikalische Polymerisation verwendet, entweder mit Redox-Initiator oder ionischem Initiator. Die Initiierung kann durch Elektronenstrahl- oder auch γ -Strahlen erfolgen.^[2,8,32–35] Bei einigen Methoden benötigt man zusätzlich zu den Monomeren auch Kettenüberträger, Vernetzermoleküle (gewöhnlich ein Monomer mit zwei isolierten C-C-Doppelbindungen) und den Initiator selbst. Bei der γ -strahleninduzierten Polymerisation von NIPAM ist kein Vernetzer nötig. Es werden lediglich NIPAM-Monomere und Wasser benötigt.^[9,15,36–39]

Abbildung 2.4 zeigt die Initiierung der γ -strahleninduzierten Polymerisation von NIPAM im Lösungsmittel Wasser. Dabei entstehen durch den Compton-Effekt unter anderem einzelne Elektronen, Hydroxid-Radikale und Wasserstoffatome.^[36,37]

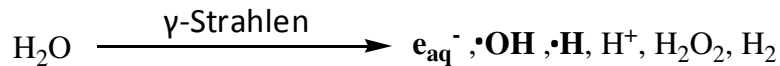


Abbildung 2.4: Initiierungsreaktion der γ -strahleninduzierten Polymerisation in Wasser.

Der Kettenstart der radikalischen γ -strahleninduzierten Polymerisation von NIPAM kann auf drei verschiedene Arten erfolgen:

- (1) Homogene Spaltung der C-C-Doppelbindung durch den Angriff eines Hydroxid-Radikals unter Ausbildung eines Alkohols und eines sekundären Radikals (Abb. 2.5(1)),
- (2) Homogene Spaltung der C-O-Doppelbindung durch ein Elektron unter Ausbildung einer negativen Ladung am Carbonyl-Sauerstoff und eines sekundären Radikals (Abb. 2.5(2)),
- (3) Homogene Spaltung der C-C-Doppelbindung durch den Angriff eines Wasserstoffatoms unter Ausbildung einer C-H-Bindung und eines sekundären Radikals (Abb. 2.5(3)).

Wie in Abbildung 2.5(2) gezeigt, entsteht bei der homogenen Spaltung der C-O-Doppelbindung zunächst ein Radikalanion. Das Radikal ist bei diesem Schritt ein sekundäres. Der radikalische Charakter kann durch Umlagerung der C-C-Doppelbindung zu einem primären Radikal führen. Die beiden Mesomere können mit einem Proton weiter reagieren:

(2.1) Das Proton wird nucleophil vom negativ geladenen Sauerstoff angegriffen und bildet eine O-H-Bindung aus (Abb. 2.5(2.1)), dadurch können wieder zwei Mesomere durch die Umlagerung der C-C-Doppelbindung entstehen,

(2.2) Das Proton kann auch von der C-C-Doppelbindung nucleophil angegriffen werden. Dabei bildet sich die C-O-Doppelbindung erneut aus (Abb. 2.5(2.2)). Es entsteht ein sekundäres Radikal.^[36,37]

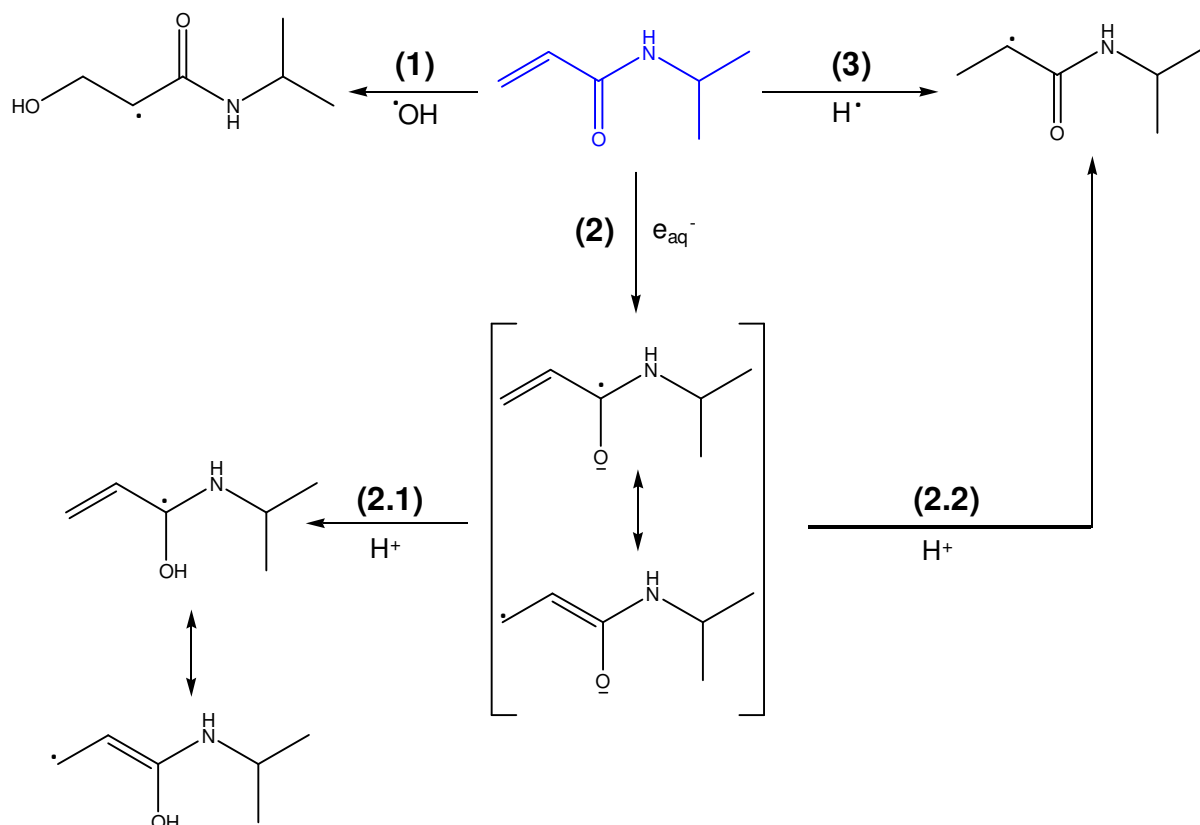


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung des Kettenstarts von NIPAM, initiiert durch γ -Strahlung.

Nach dem Kettenstart erfolgt das Kettenwachstum. Dabei werden weitere NIPAM-Monomere an die Polymerkette unter Erhalt des radikalischen Charakters addiert (Abb. 2.6).^[36,37,40]

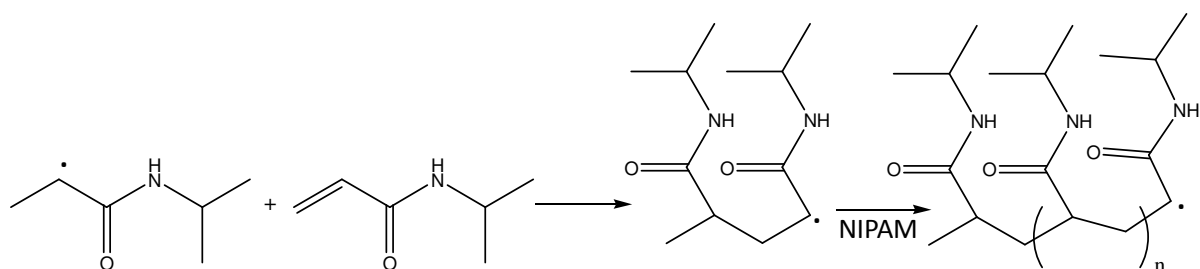


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung des Kettenwachstums der radikalischen Polymerisation von NIPAM.

Die γ -strahleninduzierte Polymerisation von NIPAM benötigt keine Additive, wie z.B. Initiator, Vernetzer und Beschleuniger. Dennoch tritt die Vernetzung von NIPAM ein. Beim Kettenstart konnte schon gezeigt werden, dass ein Reaktionsmechanismus vorhanden ist, bei dem ein Radikal und eine weitere C-C-Doppelbindung am NIPAM-Monomer vorhanden ist. Eine weitere Möglichkeit ist die homolytische Spaltung einer C-H-Bindung in der Hauptkette durch ein Hydroxid-Radikal. Hierbei entstehen Wasser und ein Radikal am α -C-Atom der

Hauptkette (Abb. 2.7). Zwei solche Radikale können dimerisieren und zwei Hauptketten miteinander verknüpfen.^[36,37]

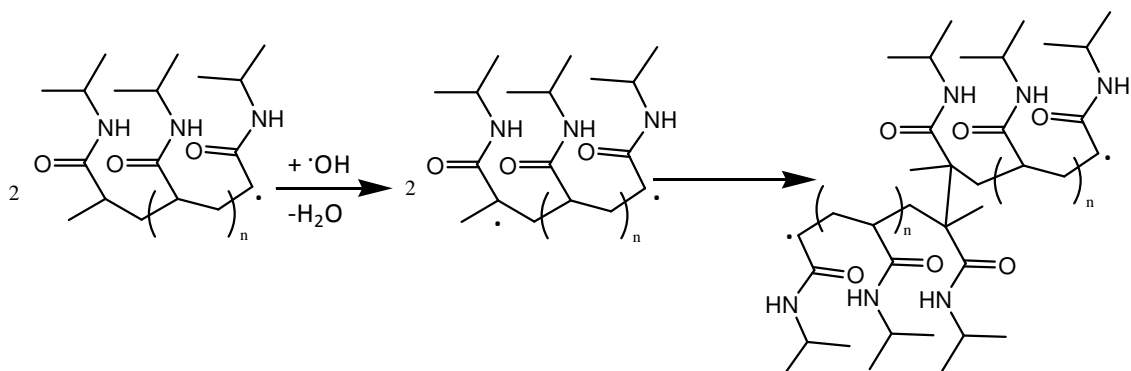


Abbildung 2.7: Vernetzung von NIPAM-Polymerketten am α -Kohlenstoff.

Eine andere Möglichkeit ist eine Verzweigung der NIPAM-Polymerketten an der Isopropyl-Gruppe. Dabei greift ein Hydroxid-Radikal die C-H-Bindung der Isopropyl-Gruppe an. Die C-H-Bindung wird homolytisch gespalten und ein tertiäres Radikal gebildet (Abb. 2.8). Durch Dimerisierung dieser Radikale kann es zur Verknüpfung zweier Polymerketten kommen.^[36,37]

Die Abbruchsreaktionen erfolgen wie bei der freien radikalischen Polymerisation über eine Disproportionierung oder Rekombination.^[36,37,40]

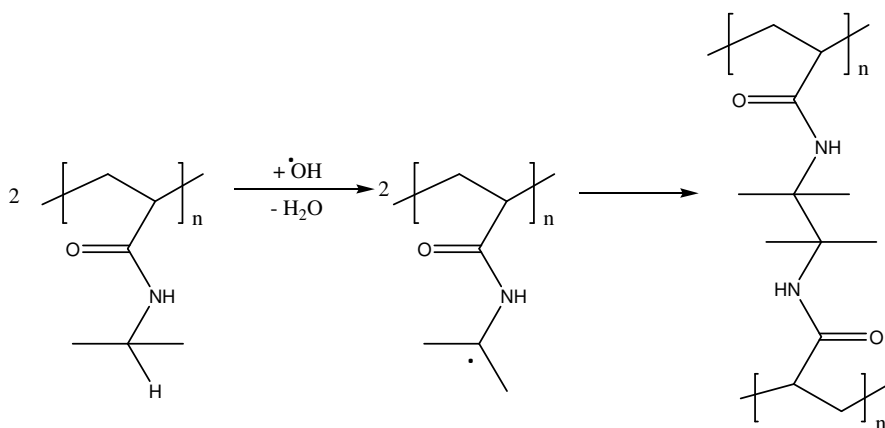


Abbildung 2.8: Verzweigung von NIPAM-Polymerketten an der Isopropyl-Gruppe.

2.4 VERWENDETE COPOLYMERHYDROGELE

Die in dieser Arbeit verwendeten Hydrogele wurden analog zu Copolymerhydrogel-Systemen hergestellt, die bereits früher im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Tieke synthetisiert und ausführlich charakterisiert worden sind. Wie in der Literatur beschrieben, haben Friedrich et al. Hydrogele bestehend aus NIPAM und kationischen^[14,39,41,42] oder nichtionischen

Tensiden^[14,38] oder aus Acrylsäure und einem nichtionischen Tensid^[9,14] durch eine γ -strahleninduzierte Polymerisation hergestellt und hinsichtlich ihrer mechanischen Stabilität, Vernetzungsdichte, Eigenschaften des Phasenübergangs und der Quelleigenschaften charakterisiert.

2.4.1 NIPAM-COPOLYMERHYDROGELE MIT KATIONISCHEN TENSIDMONOMEREN

In dieser Arbeit wurden zwei T-Tensidmonomere, AUTMAB (11-(Acryloyloxy)undecyltrimethyl-ammoniumbromid) und MUTMAB (11-(Methacryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid), sowie ein H-Tensid, MEDDAB (2-(Methacryloylethyl)dodecyl-dimethylammoniumbromid), synthetisiert (Abb. 2.9).^[14]

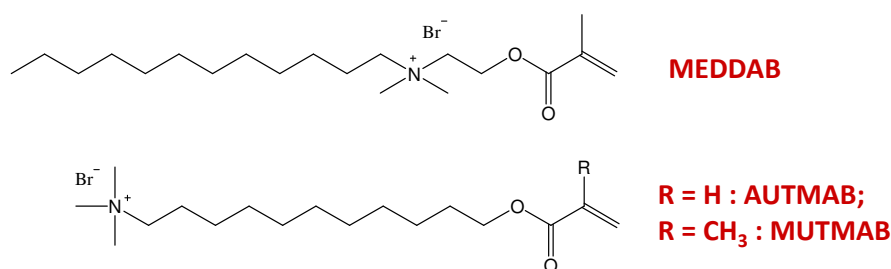


Abbildung 2.9: Molekülstruktur der Tensidmonomere MEDDAB (oben), MUTMAB und AUTMAB (unten).

Die Tensidmonomere sollen vor der Polymerisation in Form von Mizell-Aggregaten in der Lösung vorliegen. Dazu musste zuerst die cmc (kritische Mizellenbildungskonzentration) der Tenside ermittelt werden. Die cmc ist für die T-Tenside (MUTMAB und AUTMAB) höher als für das H-Tensid (MEDDAB). Die geringe cmc des H-Tensids kommt von der geringeren Löslichkeit in Wasser. Diesen Unterschied sieht man auch bei den T-Tensiden. Dabei liegt die cmc von MUTMAB unter der von AUTMAB, da MUTMAB durch die zusätzliche Methyl-Gruppe an der Doppelbindung hydrophober wird. Weiterführende Messungen an reinen Tensid-Lösungen bestätigten, dass sich das Tensid oberhalb der cmc zu Kugelmizellen zusammenschließt. Außerdem konnte gezeigt werden, wie die Tensidmonomere sich an der Grenzfläche anlagern (Abb. 2.10). Durch die Ergebnisse konnte auch die Anlagerung der Tensidmonomere in der Mizelle geklärt werden.^[14,42]

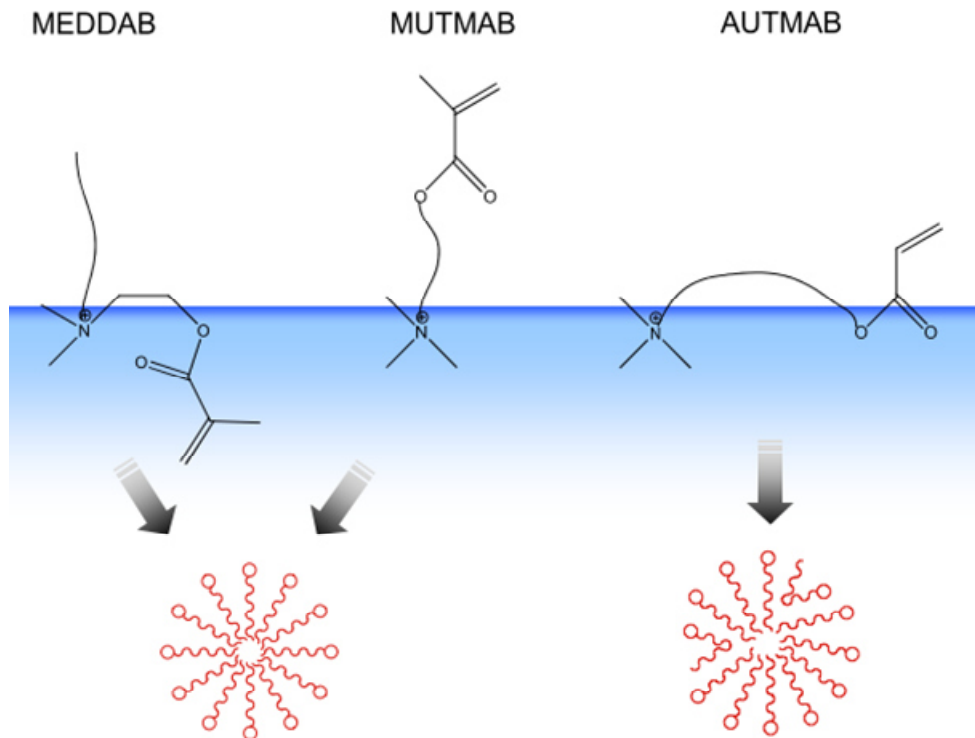


Abbildung 2.10: Anordnung der MUTMAB-, MEDDAB- und AUTMAB-Monomere an einer Grenzfläche und die Schematische Darstellung der entsprechenden Mizelle (entnommen aus der Literatur [14])

Darüber hinaus wurde die Mizellengröße in Tensidmonomer/NIPAM-Lösungen bestimmt. Es zeigte sich für alle drei kationische Tensidmonomere, dass mit steigendem NIPAM-Gehalt der Mizellenradius abnimmt. Die Verkleinerung der Mizellen kommt vom Einbringen von NIPAM-Monomeren in die Tensidmizellen (Abb. 2.11). NIPAM ist ein im Vergleich zu den Tensidmonomeren kleines Monomer und somit sinkt der Radius der Mizelle ab. Nach der Polymerisation sind die Mizell-Aggregate noch im Gel vorhanden.^[14,39,41]

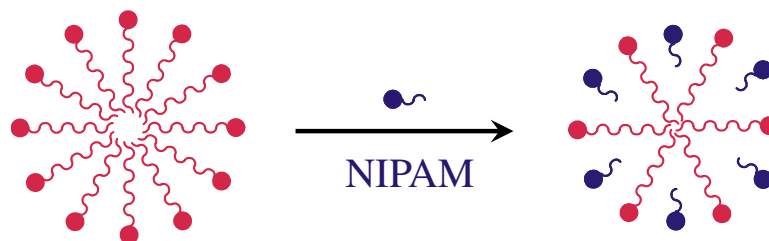


Abbildung 2.11: Tensidmizelle mit und ohne NIPAM (entnommen aus der Literatur [14]).

Für weitere Messungen wurden ausschließlich klare Copolymerhydrogele verwendet. Es wurden der Netzwerkaufbau und die mechanische Stabilität der Gele untersucht. Abbildung 2.12 zeigt schematisch den Netzwerkaufbau von NIPAM-Gele (Abb. 2.12a) und Copolymerhydrogelen mit einem kationischen Tensid (Abb. 2.12b). Die Vernetzungsdichte nimmt durch das copolymerisierte Tensid im Gel ab. Die aggregierten und polymerisierten

Tenside dienen als neue Vernetzungspunkte. Die Vernetzung der verschiedenen Tensidmizellen ist unterschiedlich, abhängig vom Aufbau der Tensidmizelle. Die Vernetzung von MEDDAB-haltigen Gelen ist am stärksten (Abb. 2.12e), da die Doppelbindungen des Tensidmonomers hauptsächlich an der Mizellenoberfläche liegen. Die niedrigste Vernetzung besitzen MUTMAB-haltige Gele, da die Doppelbindungen im Mizellkern liegen (Abb. 2.12c). Abbildung 2.12d zeigt die schematische Vernetzung einer AUTMAB-Mizelle. AUTMAB-Gele zeigen eine stärkere Vernetzung als MUTMAB-Gele, trotz der nahezu identischen Molekülstruktur. Durch die zusätzliche Methyl-Gruppe ist MUTMAB hydrophober als AUTMAB. Dadurch ist es möglich, dass die Doppelbindung von AUTMAB auch an der Mizellenoberfläche liegen kann und so die Bildung zusätzlicher Netzpunkte erlaubt.^[14,42]

Die mechanischen Eigenschaften der Gele verändern sich durch die Copolymerisation mit kationischen Tensiden erheblich. Die Copolymerisation mit MEDDAB oder AUTMAB erhöht die Stabilität, während mit MUTMAB weniger stabile Copolymergele entstehen. Das hängt mit den obengenannten Vernetzungseigenschaften der Tensidmonomere zusammen. Mit steigender Vernetzung der Tensidmizellen steigt auch die mechanische Stabilität.^[14,42]

Durch die Copolymerisation von kationischen Tensiden ändert sich auch die LCST (untere kritische Phasenübergangstemperatur) der Gele. Im Fall von AUTMAB und MUTMAB steigt die LCST erst an und fällt dann wieder ab. Wird MEDDAB copolymerisiert sinkt die LCST schon bei einem geringen Tensidgehalt. Die LCST von kationischen Tensidmonomer/NIPAM-Hydrogelen wird von zwei gegensätzlichen Effekten gesteuert. Zum einen steigt die LCST durch das Einbringen von Ionen ins Polymernetzwerk, welches die Hydrophilie des Gels steigert. Auf der anderen Seite sinkt die Hydrophilie mit steigendem Tensidgehalt wieder ab, da auch NIPAM-Moleküle in die Mizelle eingebaut werden. Dadurch sinkt die LCST wieder ab. MEDDAB ist ein sehr hydrophobes Molekül, daher sinkt die LCST schon bei niedrigem Tensidgehalt.^[14,39,41]

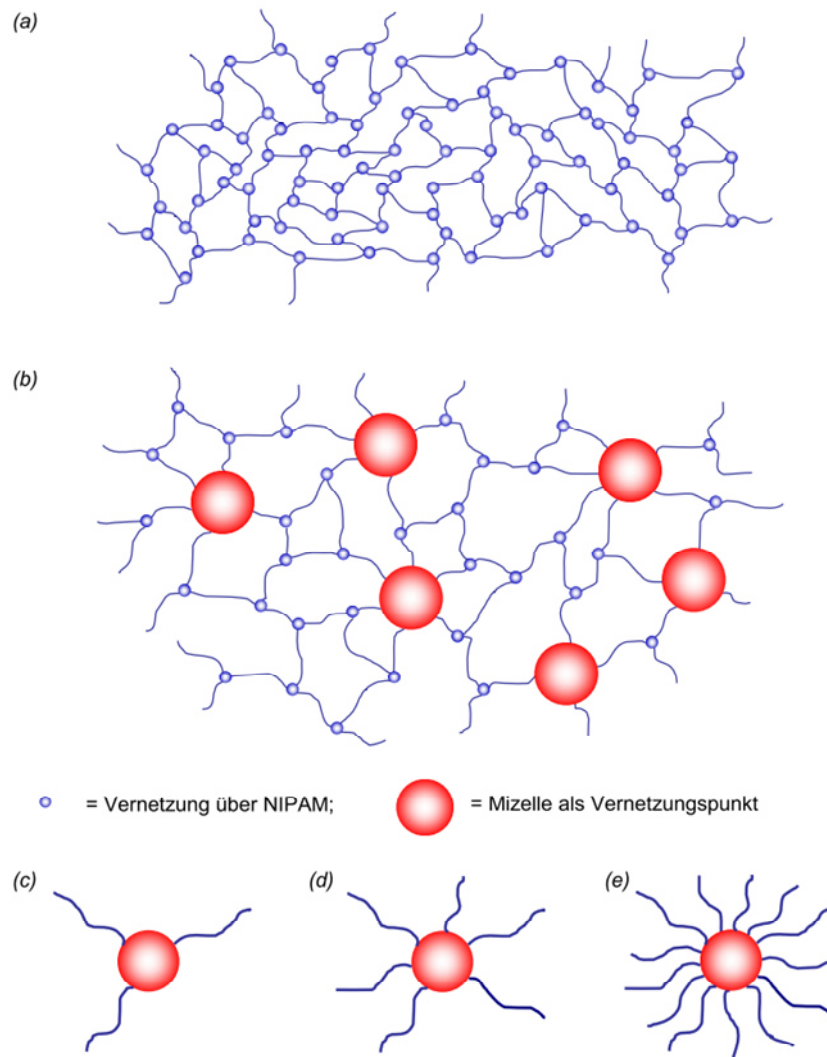


Abbildung 2.12: Schematische Darstellung der Vernetzung in Hydrogelen von reinen NIPAM- (a) oder Copolymerhydrogelen mit NIPAM und einem kationischen Tensidmonomere (b) und die Darstellung der Vernetzung ausgehend von MUTMAB- (c), AUTMAB- (d) oder MEDDAB-Mizellen (e) (entnommen aus der Literatur [14]).

Nicht nur die mechanischen Eigenschaften und die LCST verändern sich, sondern auch die Quelleigenschaften der Gele. Durch das positiv geladene Netzwerk entsteht ein osmotischer Druck, der das Netzwerk zum Quellen antreibt. Dadurch quillt das Gel unterhalb der LCST zu höheren Quellgraden als ein NIPAM-Hydrogel. Auch werden kleinere negative Quellgrade bei hohen Temperaturen erreicht. Beim Schrumpfvorgang eines Copolymerhydrogels schließen sich die einzelnen Mizell-Aggregate zu höheren zusammen. Dadurch entstehen Wasserkanäle, das Wasser kann aus dem Gel herausgespült werden und das Gel schrumpft zu kleineren Quellgraden. NIPAM-Hydrogele bilden beim Schrumpfen eine hydrophobe Außenhaut und das Wasser kann aus dem Gel nicht heraustreten.^[14,41,43]

Vernetzungsdichte durch das nichtionische Tensid, im Gegensatz zum reinen NIPAM-Hydrogel, erhöht wurde (Abb. 2.15).^[14,38]

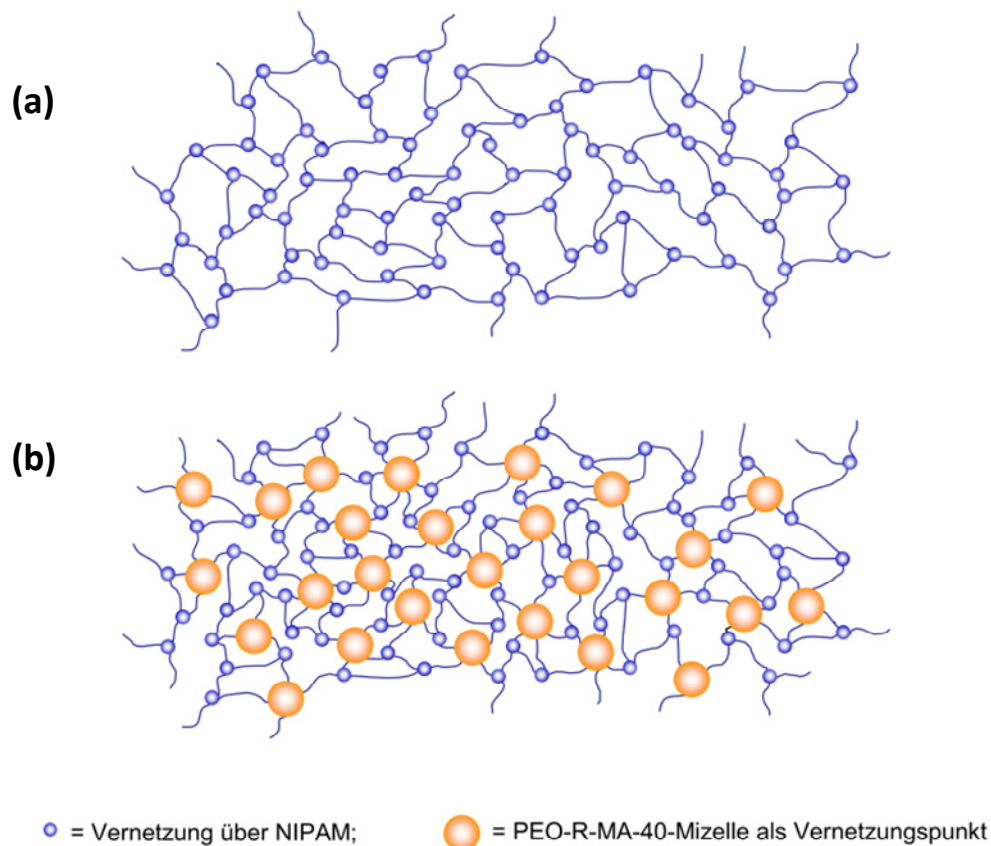


Abbildung 2.15: Schematische Darstellung der Vernetzungsdichte eines reinen NIPAM-Hydrogels (a) und eines PEO-R-MA-40/NIPAM-Copolymerhydrogels (b) (entnommen aus der Literatur [14,38]).

Der Phasenübergang der Copolymerhydrogele wurde durch Messungen der Transmission in Abhängigkeit von der Zeit gemessen. Die starke Hydrophilie des nichtionischen Tensids spiegelt sich auch im Phasenübergang wieder. Die LCST wird mit steigendem Tensidgehalt zu höheren Temperaturen verschoben. Dabei konkurrieren die Hydrophilie des PEO-R-MA-40 und die Hydrophobie des NIPAMs miteinander. Das bewirkt eine Verbreiterung des Phasenübergangs, der mit steigendem Tensidgehalt noch breiter wird.^[14,38]

Anders als die Gele mit einem kationischen Tensidmonomer unterscheiden sich die Quellgrade der Copolymerhydrogele mit PEO-R-MA-40 nicht stark von dem des reinen NIPAM-Gels. Da es sich um ein nichtionisches Tensid handelt, ist dieses ungeladen und es baut sich kein osmotischer Druck aufgrund des Tensids auf. Die Quellmessungen bei hohen Temperaturen (50 °C) zeigen zuerst einen geringeren Quellgrad als ein reines NIPAM-Gel. Durch die entstehenden Wasserkanäle steigt, aber bei einem Anstieg des Tensidgehaltes der

Quellgrad wieder an. Hier wird die Konkurrenz zwischen NIPAM und dem Tensid wieder deutlich.^[14,38]

2.4.3 ACRYLSÄURE-COPOLYMERHYDROGELE MIT EINEM NICHTIONISCHEN TENSIDMONOMER

Neben den temperatursensitiven Gelen wurden auch pH-sensitive Copolymerhydrogele hergestellt und untersucht. Hierbei handelte es sich um Copolymergele aus Acrylsäure und dem nichtionischen Tensidmonomer, PEO-R-MA-40.^[9,14]

Anhand verschiedener Messungen, wie die Erstellung eines Phasendiagramms, SAXS- und SANS-Messungen, konnte gezeigt werden, dass die Acrylsäure beim Aufbau der Mizellen nicht beteiligt ist (Abb. 2.16). Das bedeutet, dass die Tensidmizellen und die Acrylsäure-Monomere separat in der Monomerlösung vorliegen.^[9,14]

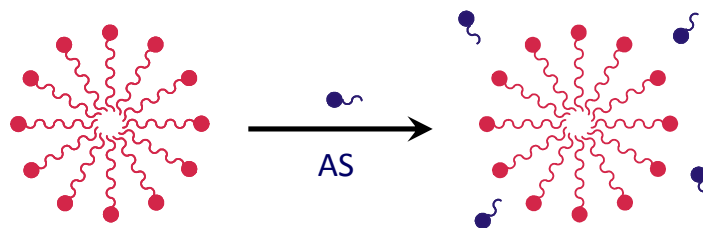


Abbildung 2.16: Schematische Darstellung der PEO-R-MA-40 Mizelle vor und nach Zugabe von Acrylsäure-Monomeren (entnommen aus der Literatur [9,14]).

Für die Polymerisation wurden Monomerlösungen mit unterschiedlichem pH-Wert verwendet. Bei niedrigem pH wurden trübe Gele, bei hohem klare Gele erhalten. Eine Ausnahme bildeten reine Poly-Acrylsäure-Gele. Diese waren unabhängig von ihrem pH-Wert immer klar. Dieses Phänomen liegt an der pH-Sensitivität der Acrylsäure und der Anwesenheit des nichtionischen Tensids. Bei einem niedrigen pH-Wert liegt die Acrylsäure protoniert vor und die COOH-Gruppe ist in der Lage, Wasserstoffbrückenbindungen zu den Oxyethylen-Gruppen des Tensids aufzubauen (Abb. 2.17).^[9,14,44] Wird der pH-Wert erhöht, wird die Carbonsäure deprotoniert und die negativen Ladungen stoßen sich gegenseitig ab. Das führt zu einem Aufquellen des Netzwerks.^[9,14]

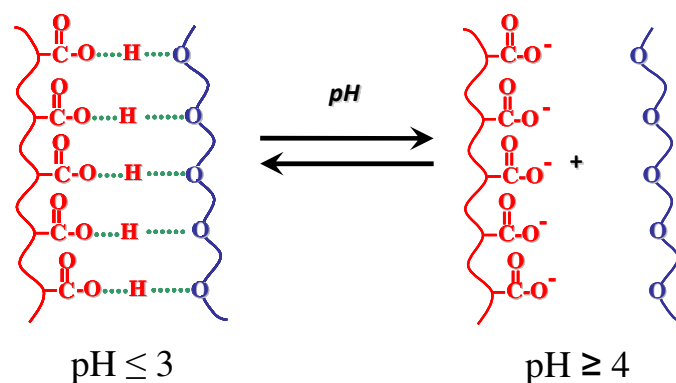


Abbildung 2.17: Schematische Darstellung der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen einem Acrylsäure-Polymernetzwerk und einem Polyoxyethylen-Derivat in Abhängigkeit vom pH-Wert (entnommen aus der Literatur [9,14]).

Im weiteren Verlauf wurde auch das Phasenverhalten der Poly-Acrylsäure-Gele in Abhängigkeit vom Tensidmonomergehalt überprüft. Mit steigendem pH-Wert steigt auch die Transmission der Copolymerhydrogele. Wird der pH-Wert verringert, dann verringert sich mit steigendem Tensidgehalt auch die Transmission. Je mehr Tensid im Gel einpolymerisiert ist, desto mehr Wasserstoffbrückenbindungen können ausgebildet werden. Ein reines Poly-Acrylsäure-Gel zeigt kein Trübungsverhalten in Abhängigkeit vom pH-Wert.^[9,14]

Die Quellmessungen in einer sauren, wässrigen Lösung (pH 1) zeigen, dass Gele mit dem nichtionischen Tensidmonomere PEO-R-MA-40 schrumpfen. Ein reines Poly-Acrylsäure-Gel quillt selbst bei solch sauren Verhältnissen. Wird das Gel in einer alkalischen, wässrigen Lösung vorgelegt (pH 11), dann quellen sowohl die Copolymerhydrogele als auch das reine Poly-Acrylsäure-Gel. Friedrich et al. haben die Gele für die Quellmessungen sowohl bei pH 2,4 als auch bei pH 4 hergestellt. Es gab geringe Unterschiede beim Quellgrad, aber von der Tendenz sind die Gele identisch.^[9,14]

2.5 FUNKTIONALISIERUNGSMETHODEN VON COPOLYMERHYDROGELEN

Durch das Funktionalisieren von Hydrogelen kann man sich ihre Eigenschaften, wie temperatur- oder pH-Sensitivität, zunutze machen. Die bekanntesten funktionalisierten Gele enthalten eine katalytisch aktive Komponente. Diese katalytische Komponente kann durch Copolymerisation eines Funktionsmoleküls^[45–47] oder auch durch einen Gegenionenaustausch in das Gel eingebracht werden.^[48] Wenn Tensidmizellen im Gel vorhanden sind, kann ein Funktionsmolekül in den hydrophoben Kern der Mizelle eingebunden werden.^[14,49] Friedrich et al. zeigten anhand von Copolymerhydrogelen mit einem kationischen Tensid verschiedene

Einbaumethoden von fluoreszierenden Funktionsmolekülen (Abb. 2.18).^[14,15] Es zeigte sich, dass es möglich war, Pyren-Derivate vor der Polymerisation mit Styrol in den Mizellkern (Abb. 2.18a) oder ein amphiphiles Pyren-Derivat in die Mizelle (Abb. 2.18b) erfolgreich einzubauen. Nach der Polymerisation war der Gegenionenaustausch von Bromid gegen 1-Pyren sulfonat (Abb. 2.18c) erfolgreich möglich.

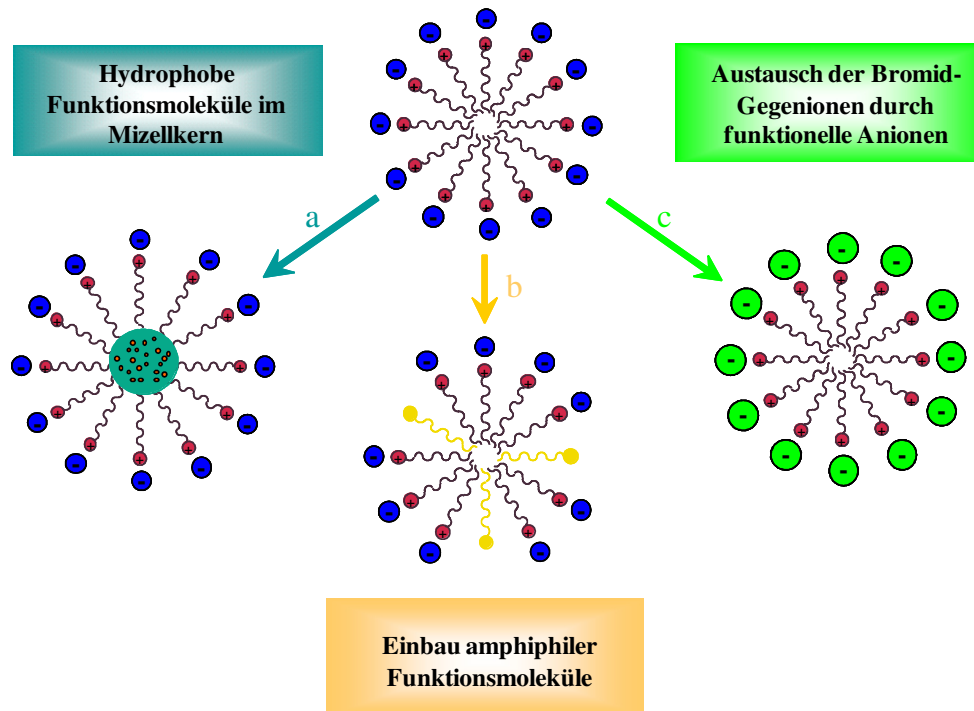


Abbildung 2.18: Schematische Darstellung der Funktionalisierung von Copolymerhydrogelen mit einem kationischen Tensid (entnommen aus der Literatur [14]).

Eine weitere Methode der Funktionalisierung von Hydrogelen ist die Diffusion von Funktionsmolekülen ins Polymernetzwerk. Diese Art und Weise der Funktionalisierung ist besonders bei der Wirkstofffreisetzung beliebt, weil der Wirkstoff nicht im Netzwerk gebunden ist und wieder herausdiffundieren kann.^[50–53]

2.5.1 GEGENIONENAUSTAUSCH

Eine einfache Methode zur Funktionalisierung von Hydrogelen ist der Gegenionenaustausch.^[54–58] Sehr früh wurde schon der Gegenionenaustausch verwendet, um Wasser zu enthärten und zu entsalzen.^[59] Generell gilt, dass der Ionentauscher unlöslich sein und bewegliche Gegenionen zum Austausch besitzen muss. Ferner muss ein Konzentrationsgefälle zwischen den Gegenionen des Ionentauschers und den Ionen in Lösung existieren, damit der Gegenionenaustausch ablaufen kann.^[59–62] In dieser Arbeit wird der

Gegenionenaustausch zur Funktionalisierung von thermosensitiven Copolymerhydrogelen verwendet. Diese Methode war im Arbeitskreis Tieke bereits bekannt. Hierzu wird das Gel zuerst geschrumpft und in einer Lösung mit funktionellen Anionen gequollen (Abb. 2.19). Das vorherige Schrumpfen ist wichtig, damit die Lösung mit den funktionellen Anionen beim anschließenden Quellen in das Gel hineindiffundieren kann und somit nicht nur an der Oberfläche sondern auch im Inneren des Gels ein Ionenaustausch stattfindet. Nachdem Quellen werden die Gele in reinem Wasser gewaschen, damit nur die Ionen im Netzwerk bleiben, die elektrostatisch daran gebunden sind.^[43,54,63–65]

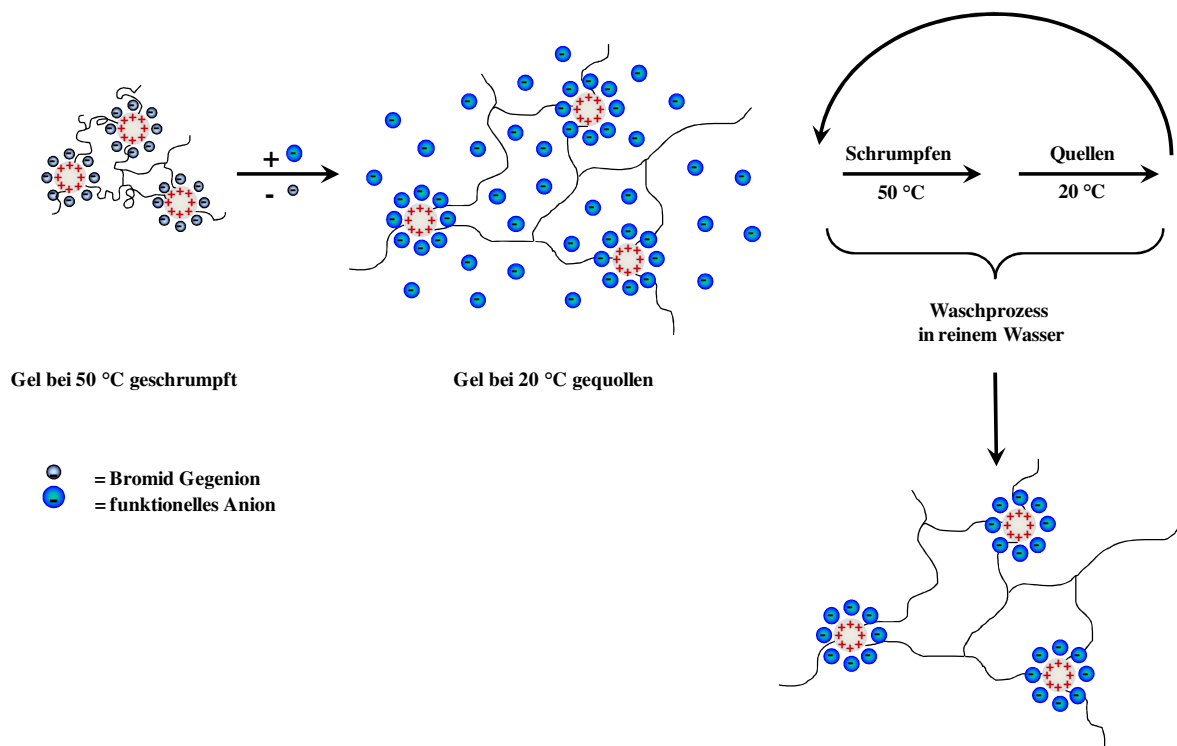


Abbildung 2.19: Schematische Darstellung des Gegenionenaustauschs am Beispiel eines Gels mit kationischen Tensiden (entnommen aus der Literatur [14]).

Durch weiterführende Messungen konnte bereits gezeigt werden, dass die Ladung des funktionellen Anions eine große Rolle beim Austauschprozess spielt. Beim Einbau von komplexen Metallanionen, die mehrfach negativ geladen sind, kommt es zu einer erheblichen Abstoßung der Ionen im Gel. Dadurch wird das Gel nach 24 Stunden nicht vollständig funktionalisiert und somit liegen nach der Reduktion mit Natriumborhydrid im Gelinneren keine Metallnanopartikel vor (Abb. 2.20a). Erst wenn die Funktionalisierung über eine Woche andauernd, ist bei Metallationen mit einer hohen Ladungszahl eine vollständige Funktionalisierung möglich und somit ist das ganze Gel homogen mit Metallnanopartikeln funktionalisiert (Abb. 2.20b).

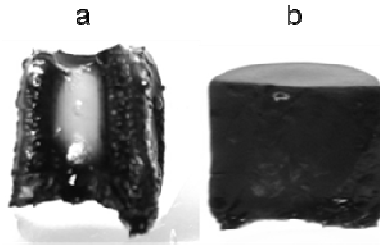


Abbildung 2.20: Darstellung eines Copolymer Hydrogels mit Palladium-Nanopartikeln durch Funktionalisierung für 24 Stunden (a) und 1 Woche (b) (entnommen aus der Literatur [63]).

2.6 NANOPARTIKEL

Partikel mit Durchmesser im Nanometerbereich (1-100 nm) werden allgemein als Nanopartikel bezeichnet. Nanomaterialien werden im Alltag verwendet, sind aber auch Gegenstand der aktuellen Forschung.^[66–69] Das besondere an Nanomaterialien ist, dass sich bei einem Partikel von einer Größe von 1-100 nm bis zu 80% der Atome an der Oberfläche befinden. Das bedeutet, dass sich durch ihre geringe Größe ihre Eigenschaften wie Schmelzpunkt, chemische Reaktivität, optische, elektrische und magnetische Eigenschaften erheblich verändern.^[66,70] Diese Veränderung hängt mit dem Oberflächen-Volumen-Verhältnis zusammen. Durch das große Oberflächen-Volumen-Verhältnis können weder quantenchemische Gesetze noch Gesetze der klassischen Physik angewendet werden.^[66]

Es gibt verschiedene Methoden Nanopartikel herzustellen. Die Methoden lassen sich in zwei Kategorien einteilen die auf einer Bottom up- oder einer Top down-Methode basieren. Die Bottom up-Methode beruht auf einem Aufbau der Partikel aus einzelnen Molekülen und Atomen und die Top down-Methode beschreibt die Verkleinerung von Materialien zu Nanopartikeln.^[66]

2.6.1 MAGNETISCHE NANOPARTIKEL

Die magnetischen Eigenschaften von Partikeln hängen erheblich von ihrer Größe ab. Betrachtet man Partikel mit Durchmessern knapp oberhalb des Mikrometerbereichs, so ist die Hysteresekurve schmal. Werden die Partikel kleiner verbreitert sich die Hysteresekurve. Werden die Partikel noch weiter verkleinert, so dass ihre Größe im Nanometerbereich liegt, tritt keine Hysterese mehr auf.^[71] Die magnetischen Momente von Partikeln bestehen aus mehreren Domänen. Werden die Partikel verkleinert, kann das Partikel auch aus einer einzigen, einer Single-Domäne bestehen. Wird das Partikel weiter bis in den

Nanometerbereich verkleinert, kann Superparamagnetismus auftreten, wodurch die Hysteresekurve durch den Ursprung verläuft.^[71–73]

Um Eindomänenpartikel herzustellen, muss ein kritisches Volumen, das vom Material abhängig ist, unterschritten werden. In diesen Partikeln treten sowohl die Néel- als auch die Brown-Relaxation gleichzeitig auf, jedoch beim Superparamagnetismus überwiegt die Relaxation nach Néel. Bei dieser Relaxationsart bewegt sich das magnetische Moment in Richtung des angelegten, magnetischen Feldes (Abb. 2.21a). Bei der Brown-Relaxation orientiert sich der gesamte Partikel (Abb. 2.21b).^[74–77]

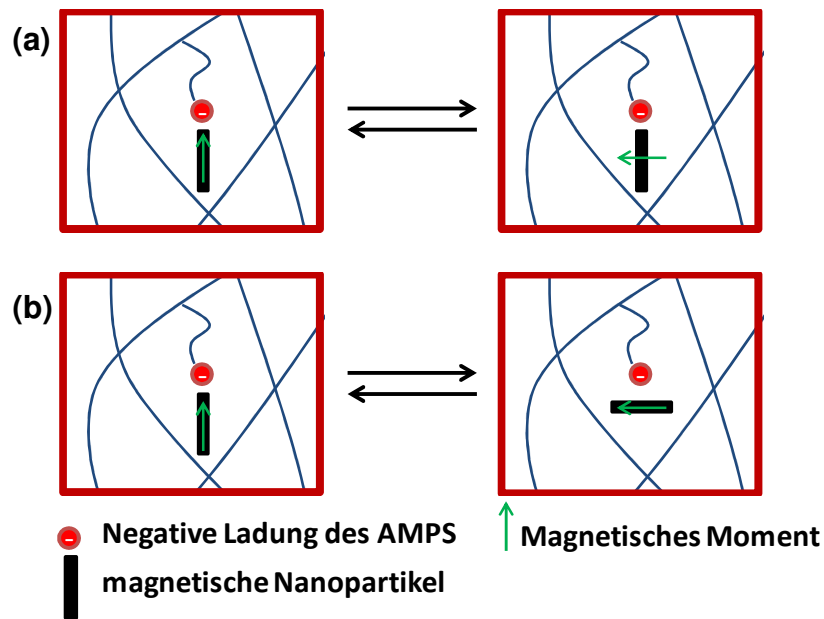


Abbildung 2.21: Schematische Darstellung der Néel- (a) und Brown-Relaxation (b).

Welche Relaxation auftritt, hängt mit vielen verschiedenen Faktoren zusammen, wie zum Beispiel der Größe der Partikel oder auch der Anisotropiebarriere. Die Relaxationszeit nach Néel (τ_N) wird berechnet durch:^[75,76,78]

$$\tau_N = \tau_0 e^{\frac{Ea}{k_B T}} \quad (2.11)$$

τ_0 entspricht $1/f_0$, f_0 ist die Larmor-Frequenz, k_B die Boltzmannkonstante, T die Temperatur und Ea die totale anisotropische Energie.

Wenn die magnetischen Momente einer Singledomäne sich nicht frei ausrichten können, dann werden diese Momente als blockiert betrachtet. Das geschieht, wenn die thermische Energie $k_B \tau$ kleiner ist als Ea . Diese blockierten Partikel zeigen eine Hysterese und sind somit nicht

mehr superparamagnetisch. Sind die magnetischen Momente blockiert, tritt die Brown-Relaxation (τ_B) auf. Diese wird berechnet durch:^[75,76,78]

$$\tau_B = \tau_0 \frac{4\pi\eta r_h^3}{k_B T} \quad (2.12)$$

η ist die dynamische Viskosität des Mediums und r_h der hydrodynamische Radius.

Die effektive Relaxationszeit (τ_{eff}) beträgt dann:

$$\tau_{eff} = \frac{\tau_N \tau_B}{\tau_N + \tau_B} \quad (2.13)$$

In dieser Arbeit sollen magnetische Nanopartikel zur Erwärmung des Netzwerks hergestellt werden. Für diese Anwendung ist die Brown-Relaxation von Vorteil.^[76,78]

2.7 WIRKSTOFFFREISETZUNG

Die Verabreichung von Wirkstoffen kann über verschiedene Wege erfolgen. Dabei sind die intravenösen, transdermalen und oralen Verabreichungsformen am weitesten verbreitet. Die orale Gabe von Medikamenten zieht einige Nachteile mit sich, da eine konstante Konzentration im Blutplasma erhalten bleiben sollte. Durch die Verwendung von intelligenten Hydrogelen zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung erhofft man sich einige Vorteile. Der Wirkstoff kann durch das Polymernetzwerk von bioaktiven Substanzen abgeschirmt werden. Dies ist bei einer oralen Verabreichung wichtig, wenn das Medikament unter sauren Bedingungen zersetzt wird oder sogar die Magenschleimhaut angreift und erst im Darm seine Wirkung entfaltet. So wird das Medikament vom Polymernetzwerk vor der Säure im Magen geschützt und kann im Darm freigesetzt werden.^[79]

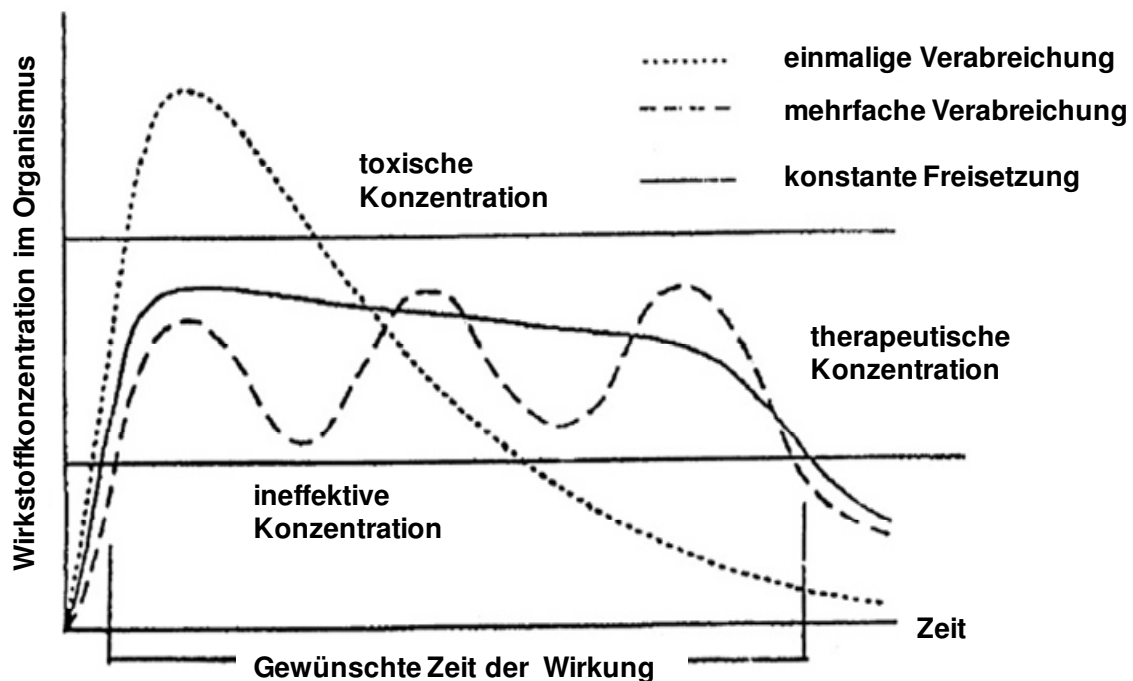


Abbildung 2.22: Schematische Darstellung der Wirkstoffkonzentration im Blut gegen die Zeit mit verschiedenen Freisetzungssystemen (entnommen aus der Literatur [79]).

Ein anderer Aspekt ist, eine konstante Konzentration des Medikaments im Blut über einen längeren Zeitraum zu erzeugen. Abbildung 2.22 zeigt anhand drei verschiedener Arten der Wirkstoffdosierung den Konzentrationsverlauf im Blut. Wird nur eine einzelne Dosis gegeben, dann steigt die Konzentration anfangs über die toxische Konzentration und fällt dann schnell unter die minimale, effektive Konzentration ab. Bei einer mehrfachen Dosierung, wie bei Verabreichung von Tabletten, steigt die Konzentration nicht über die toxische an, aber es müssen erneut Tabletten eingenommen werden, um die Konzentration in der therapeutischen Dosierung zu halten. Bei einer kontrollierten Freisetzung bleibt die Konzentration ohne eine mehrfache Verabreichung im therapeutischen Bereich. Diese kontrollierte Freisetzung sollen Polymergele zeigen. Durch die lange und gleichbleibende Konzentration im Blut kann die Medikamentengabe verbessert werden, weil der Patient weniger Tabletten am Tag einnehmen muss. Eine wichtige Voraussetzung für solche Freisetzungssysteme ist unter anderem eine reproduzierbare und vorhersehbare Freisetzungsrates über einen langen Zeitraum.^[79]

3. Motivation

Intelligente Hydrogele sind für Anwendungen in den Bereichen der Wirkstofffreisetzung,^[50,51,80,81] Sensorik^[82,83] und Aktuatorik^[84,85] von großem Interesse. Besonders Systeme, die durch pH- oder Temperaturänderungen zu einem Phasenübergang angeregt werden können, stehen im Fokus aktueller Untersuchungen.^[8,86,87] Friedrich et al. konnten Hydrogele durch eine Copolymerisation mit Tensiden so modifizieren, dass sie unter anderem verbesserte Quell- und mechanische Eigenschaften aufwiesen.^[9,14,15,38,39,41,42] In ersten Arbeiten konnte für thermosensitive Hydrogele, die kationische Tenside als Comonomer enthielten, gezeigt werden, dass der Austausch der Gegenionen an den Tensidköpfen die Gele funktionalisiert und neue Eigenschaften aufgewiesen haben.^[14,43,54,63–65] Im Rahmen dieser Arbeit sollen die Untersuchungen an thermosensitiven NIPAM (N-Isopropylacrylamid)-Hydrogelen zur Funktionalisierung durch Gegenionenaustausch aufgegriffen und fortgesetzt werden.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Entwicklung von Hydrogelen zur gezielten pH- oder temperaturabhängigen Wirkstofffreisetzung. Arbeiten von Friedrich et al. haben die generelle Eignung von NIPAM-Hydrogelen, die nichtionische Tenside als Comonomere enthalten, für eine temperaturabhängige Freisetzung des Wirkstoffs Ibuprofen bewiesen.^[14] Untersuchungen zur oralen Wirkstofffreisetzung mit anderen Wirkstoffen oder zur pH-abhängigen Freisetzung wurden in jener Arbeit nicht durchgeführt und sollen deshalb im Rahmen dieser Arbeit aufgegriffen werden.

Außer durch den Austausch von Gegenionen kann eine Funktionalisierung auch durch direkte Copolymerisation mit Funktionsmolekülen in einem Syntheseschritt erfolgen.^[14,47,80,88,89] Diese Methode ist insbesondere dann von Interesse, wenn keine ionischen Bindungsstellen im Funktionsmolekül vorliegen, die eine Immobilisierung im Netzwerk ermöglichen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Copolymerhydrogele mit Funktionsmolekülen zur organischen Katalyse hergestellt. Diese wurden mit und ohne polymerisierbare Tensidmoleküle erzeugt, um den Einfluss der durch die Tensidmizellen veränderten Netzwerkstruktur auf die katalytische Aktivität zu untersuchen.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Copolymerhydrogele als optische Sensoren

Optische Sensoren sind in der Industrie und im täglichen Leben weit verbreitet, zum Beispiel in Lichtschranken oder in der elektronischen Datenverarbeitung.^[90,91] Hierbei handelt es sich hauptsächlich um optische Sensoren, die z.B. die Oberfläche der CD oder DVD abtasten. Eine weitere Kategorie von optischen Sensoren wird in der Kriminaltechnik bei Drogenschnelltests eingesetzt. Dabei reagiert eine Substanz mit einer Verfärbung oder Entfärbung, z.B. bei Urintests.^[92] In diesem Teil der Arbeit werden Copolymerhydrogele durch Gegenionenaustausch funktionalisiert und als optische Sensoren verwendet.

4.1.1 Photoisomerisierbares Copolymerhydrogel als optischer Sensor

Lichtinduzierte Phasenübergänge von Copolymerhydrogelen sind in der Literatur bereits beschrieben worden.^[11,93–97] Selbst ein lichtinduzierter Phasenübergang mit copolymerisierten Azobenzol-Derivaten und Cyclodextrin wurde schon dargestellt.^[11,97] In diesem Teil der Arbeit wurde ein Copolymerhydrogel aus NIPAM und dem kationischen Tensid AUTMAB (11-(Acryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid) mit einem anionischen Azobenzol-Derivat, 4,4'-Di(6-sulfato-hexyloxy)azobenzol (DSHA) (Abb. 4.1.1), durch einen Gegenionenaustausch funktionalisiert. Das Azobenzol-Derivat soll bei Bestrahlung mit UV-Licht eine Photoisomerisierung eingehen, aber keinen Phasenübergang des Gels hervorrufen.

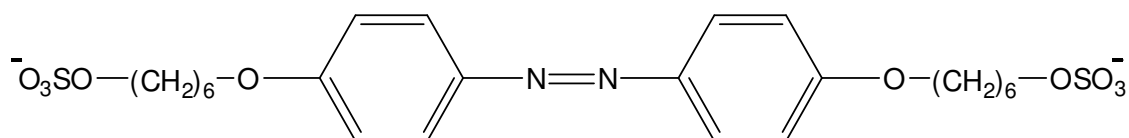


Abbildung 4.1.1: Schematische Darstellung von 4,4'-di(6-sulfato-hexyloxy)azobenzol (DSHA).

Amphiphile Moleküle, die Azobenzol-Derivate enthalten, wurden in Flüssigkristalle eingebracht und dort mit Hilfe von Licht zwischen der *cis*- und *trans*-Konfiguration geschaltet (Abb. 4.1.2).^[98,99] Wenn keine sterische Hinderung oder Aggregatbildung auftrat, war die Photoisomerisierung problemlos möglich.

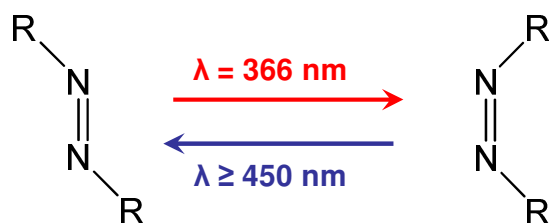


Abbildung 4.1.2: Schematische Umwandlung zwischen *cis*- und *trans*-Konfiguration von Azobenzol-Derivaten.

Die Copolymerhydrogele bestehend aus 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM wurden durch einen Gegenionenaustausch mit einer wässrigen 1 mM DSHA-Lösung funktionalisiert, wie es im Experimentellen Teil 6.3.7 beschrieben ist. Je nach verwendeter Lösung (mit DSHA in *trans*- oder *cis*-Konfiguration) wurde ein gelbes Hydrogel mit *trans*- und ein orangenes mit *cis*-DSHA erhalten. Die Funktionalisierung eines klaren Copolymergels ist schematisch in Abbildung 4.1.4 für *trans*-DSHA gezeigt.

4.1.1.1 Charakterisierung der Copolymerhydrogele mit DSHA

Zur Bestimmung der Einbaurate von DSHA in das Copolymerhydrogel wurden EDX-Messungen (Anhang, Abbildung A1) von funktionalisierten Gelen mit dem *cis*- und mit dem *trans*-Isomer durchgeführt (Tabelle 4.1.1). Bei beiden Konfigurationen wurden die Gele mit DSHA erfolgreich funktionalisiert. Es ist auffällig, dass die Bromidionen zu 57,5% gegen *trans*-DSHA ausgetauscht wurden. Im Falle von *cis*-DSHA waren es dagegen nur 12,9%. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Konfiguration eines Moleküls einen erheblichen Einfluss auf die Einbaurate hat. Die *cis*-Konfiguration ist sterisch anspruchsvoller als die stabähnliche *trans*-Konfiguration. Dadurch kann das *trans*-Isomer auch leichter in das Gelnetzwerk diffundieren und elektrostatisch an das Netzwerk gebunden werden.

Tabelle 4.1.1: EDX-Messungen der funktionalisierten Copolymerhydrogele in der *cis*- und *trans*-Konfiguration von DSHA.

	<i>cis</i> -DSHA	<i>trans</i> -DSHA
S [%]	12,9	57,5
Br [%]	87,1	42,5

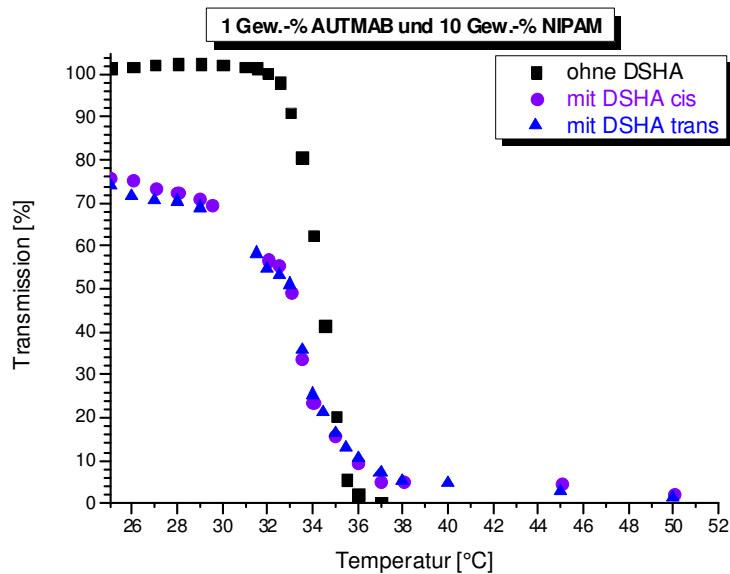


Abbildung 4.1.3: Auftragung der Transmission gegen die Temperatur von Copolymerhydrogelen bestehend aus 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM ohne DSHA ($\lambda = 500$ nm) und mit DSHA ($\lambda = 700$ nm) in *trans*- und *cis*-Konfiguration.

Die Phasenübergangstemperatur eines Copolymerhydrogels ohne und mit DSHA wurde UV-spektroskopisch analysiert. Dabei wurde das Gel ohne DSHA bei 500 nm gemessen und die Gele mit DSHA bei jeweils 700 nm. Dabei sinkt die Phasenübergangstemperatur, also diejenige Temperatur bei der die Transmission 40% ist, von 34,5 °C für das unfunktionalisierte Gel auf 33 °C für die Gele mit DSHA. Die Phasenübergangstemperatur ist für beide Isomere identisch, so wie die Abnahme der Transmission der Gele zu 80% bei 25 °C. Das Gel verliert durch das Einbringen des hydrophoben DSHA-Moleküls schon bei niedrigen Temperaturen an Hydrophilie.

Die *cis/trans*-Isomerisierung wurde UV-spektroskopisch bei Raumtemperatur untersucht, um die Reversibilität zu zeigen (Abb. 4.1.5). Dabei wurde zuerst ein mit *trans*-DSHA funktionalisiertes Copolymerhydrogel mit UV-Licht ($\lambda = 366$ nm) in die *cis*-Konfiguration überführt. Abbildung 4.1.5 zeigt die Messung des *cis*-Isomers am Anfang der Messung (*cis*). Danach wurde die Probe mit sichtbarem Licht ($\lambda \geq 450$ nm) bestrahlt, und alle 30 Sekunden wurde eine Messung gemacht. Nachdem das *cis*-Isomer vollständig durch die Bestrahlung in das *trans*-Isomer umgewandelt worden war, wurde das Gel erneut mit UV-Licht bestrahlt, um das *cis*-Isomer wiederherzustellen (*cis* 2). Es konnte UV-spektroskopisch gezeigt werden, dass die *cis/trans*-Isomerie des DSHA-Moleküls im Gel reversibel ist. Die schematische Darstellung der *cis/trans*-Isomerisierung durch Bestrahlung um die Mizellen herum ist in Abbildung 4.1.4 dargestellt.

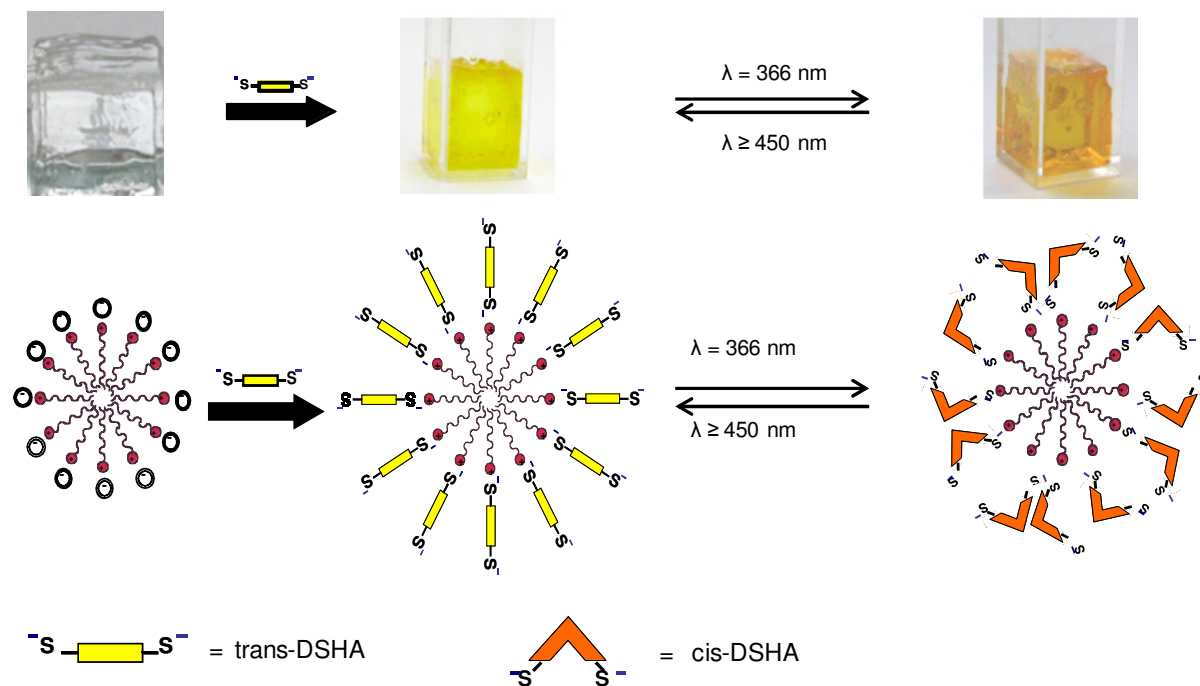


Abbildung 4.1.4: Funktionalisierung eines Copolymergels mit *trans*-DSHA und die reversible Umwandlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge zum *cis*-Isomer, sowohl schematisch als auch photographisch dargestellt.

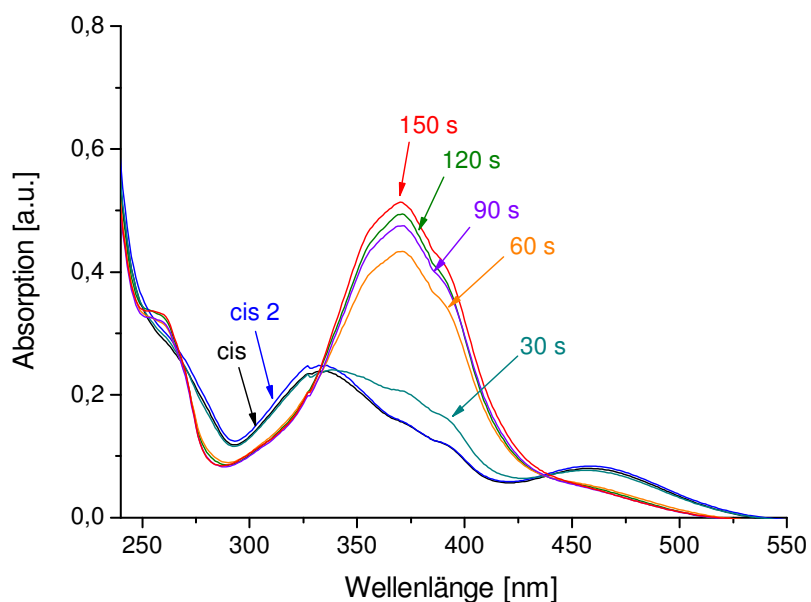


Abbildung 4.1.5: UV/Vis-Messungen des *cis*-Isomers im Copolymerhydrogel und dessen Umwandlung zur *trans*-Konfiguration und wieder zurück zur *cis*-Konfiguration. Aufgetragen ist die Absorption als Funktion der Wellenlänge.

Im nächsten Schritt wurde die Auswirkung der Phasenumwandlung des Gels, ausgelöst durch eine Steigerung der Temperatur über die LCST des Gels, auf die *cis/trans*-Isomerisierung analysiert. Dabei wurde jeweils ein Copolymergel mit *cis*- und mit *trans*-DSHA über die LCST erhitzt und mit UV- oder sichtbarem Licht bestrahlt. Die Temperatur wurde dabei konstant gehalten. Dabei konnte keine Umwandlung der Isomere festgestellt werden. Abbildung 4.1.6 zeigt die schematische Darstellung der *cis/trans*-Isomerie von DSHA in Copolymerhydrogelen unterhalb und oberhalb der LCST. Es konnte gezeigt werden, dass eine Isomerisierung unterhalb der LCST möglich ist, aber oberhalb der LCST, wegen des kompakteren Polymernetzwerks nicht stattfindet.

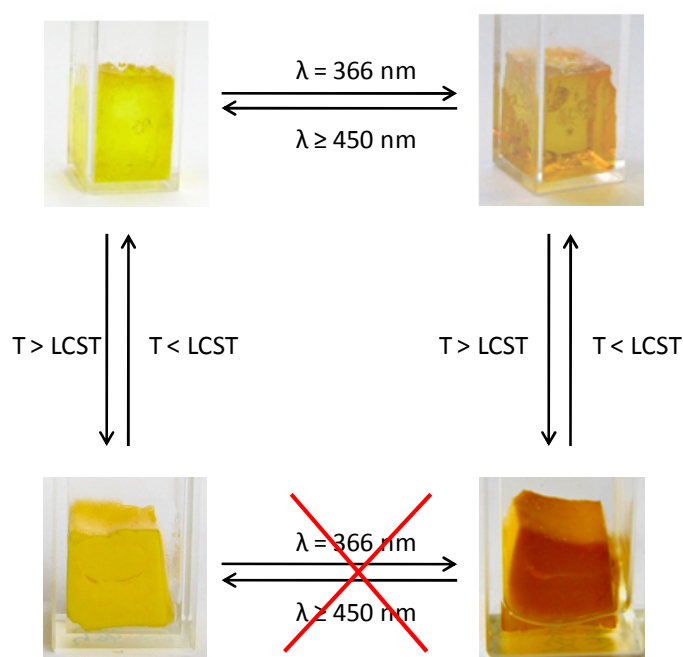


Abbildung 4.1.6: Schematische Darstellung der *cis/trans*-Isomerie von DSHA in einem Copolymerhydrogel unterhalb und oberhalb der LCST.

4.1.1.2 Schicht- für Schicht-Aufbau mit DSHA in Copolymerhydrogelen

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Tieke konnte bereits ein erfolgreicher Schicht- für Schicht-Aufbau mit Bolaamphiphilen und Polyelektrolyten zur Herstellung von Membranen realisiert werden.^[100–102] 4,4'-Di(6-sulfato-hexyloxy)azobenzol (DSHA) ist ein Bolaamphiphil-Dianion und dadurch vom Prinzip her als Komponente für den Schicht- für Schicht-Aufbau geeignet. Für den Schichtaufbau wurde ein mit *trans*-DSHA funktionalisiertes Copolymerhydrogel bei 50 °C geschrumpft und anschließend in einer angesäuerten (pH = 5) Bis(2-aminoethyl)amin-Lösung gequollen. Danach wurde es, wie im Experimentellen Teil 6.3.10 beschrieben, gewaschen und erneut in einer wässrigen DSHA-Lösung gequollen. EDX-Messungen zeigten,

dass sich mehr DSHA angelagert hatte. Nach der ersten Funktionalisierung mit *trans*-DSHA wurden 57,5% der Bromidgegenionen ausgetauscht. Nach dem Schichtaufbau lag *trans*-DSHA zu 71,5% vor. Das eingesetzte Triamin trägt positive Ladungen an drei verschiedenen Gruppen des Moleküls. Somit gibt es mehrere elektrostatische Einbaumöglichkeiten sowohl für das Amin um die mit DSHA funktionalisierte Mizelle herum, als auch für die zweite Schicht von DSHA an das Amin, wie in Abbildung 4.1.7 skizziert.

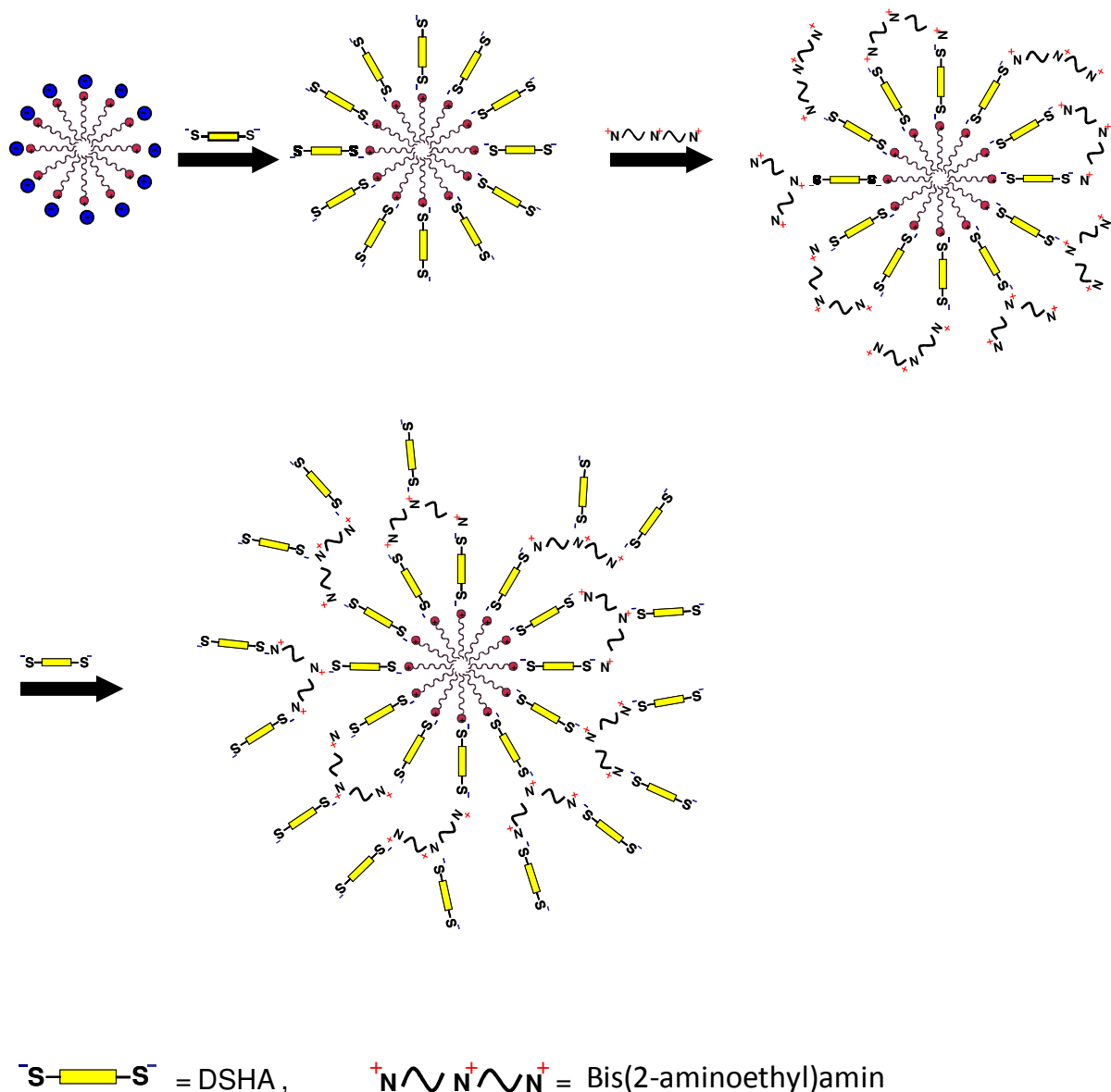


Abbildung 4.1.7: Schematisch dargestellter Schicht- für Schicht-Aufbau um die kationischen Mizellen in einem Copolymerhydrogel mit DSHA als Anion und Bis(2-aminoethyl)amin als Kation.

Durch den elektrostatischen Einbau von DSHA konnte ein bifunktionelles Hydrogel hergestellt werden, das sowohl auf Licht mit einer Verfärbung als auch auf Temperaturänderungen mit einem Phasenübergang reagiert. Durch das elektrostatisch um die

kationischen Mizellen herum gebundene DSHA verläuft der *cis/trans*-Übergang des DSHA ohne sterische Hinderungen und ist bei Temperaturen unterhalb der LCST vollständig reversibel. Wird die Temperatur über die LCST erhöht, findet keine Isomerisierung mehr statt. Diese Eigenschaften des hergestellten Gels könnten in der Datenspeicherung Verwendung finden. Es konnte weiter gezeigt werden, dass sich das Dianion DSHA zum Schicht- für Schicht-Aufbau um Mizellen in Copolymerhydrogelen eignet.

4.1.2 Redox-Aktive Copolymerhydrogele als optochemische Sensoren

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob funktionalisierte Hydrogele als optochemische Sensoren, die über eine Farbreaktion den Nachweis spezieller Moleküle erlauben, Anwendung finden können. Hierzu wurde 2,2'-Azinobis(3-ethylbenzo-thiazolin-6-sulfonat) (ABTS) mittels Anionenaustausch in einem AUTMAB/NIPAM-Hydrogel immobilisiert.

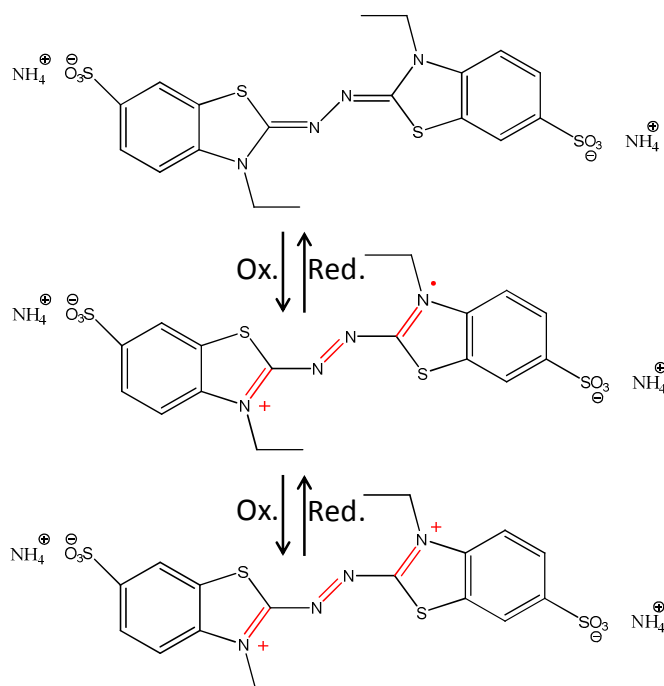


Abbildung 4.1.8: Verschiedene Oxidationsstufen des ABTS.

ABTS (Abb. 4.1.8 oben) ist ein elektrochromes Molekül, das zum Beispiel als Reagenz für den quantitativen Nachweis für Wasserstoffperoxid bei der Bestimmung von Glucose verwendet wird.^[103] Die Oxidationsstufen von ABTS sind ausführlich untersucht worden: Bei der ersten Oxidation wird ein Elektron vom Stickstoff eines Thiazolrings entfernt, es entsteht ein Radikalkation. Durch das konjugierte π -Elektronensystem wird das Radikalkation delokalisiert, der Stickstoff des einen Thiazolrings trägt die positive Ladung und der Stickstoff des anderen Rings das Radikal (Abb. 4.1.8 Mitte). Bei der zweiten Oxidationsstufe

wird das radikalische Elektron entfernt und beide Stickstoffe der Thiazolringe sind positiv geladen (Abb. 4.1.8 unten).^[103–108]

Zur Herstellung ABTS-basierter optochemische Sensoren wurden Copolymerhydrogele mit 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM (N-Isopropylacrylamid) via Anionenaustausch, wie im Experimentellen Teil 6.3.7. beschrieben, mit ABTS funktionalisiert. Nach der Funktionalisierung wurden klare, farblose Copolymerhydrogele erhalten.

4.1.2.1 Charakterisierung der funktionalisierten Hydrogele mit ABTS

Um die Menge des im Gel eingebauten ABTS zu bestimmen, wurden EDX-Messungen an einem getrockneten, funktionalisierten Gel durchgeführt. Das gemessene Molverhältnis von Brom zu Schwefel im funktionalisierten Gel betrug ungefähr 1:9. Daraus ergeben sich eine Austauschrate von 1:2,3 und ein prozentualer Austausch von circa 70%. Das flache und längliche ABTS-Dianion besitzt im Vergleich zum sphärischen Bromidanion einen größeren Platzbedarf. Hinzu kommt, dass sich die ABTS-Dianionen aufgrund ihrer Ladung abstoßen. Daher können nicht alle Bromidanionen um die Mizelle herum durch ABTS-Dianionen ausgetauscht werden.

Der Einfluss des immobilisierten ABTS auf das Phasenverhalten und das reversible Quellverhalten der Gele wurde näher untersucht. Um die Phasenübergangstemperatur der Copolymergele mit und ohne ABTS zu bestimmen, wurde die Transmission bei 500 nm als Funktion der Temperatur gemessen (s. Exp. Teil 6.3.5). In Abbildung 4.1.9 sind die Transmissions-Messungen der Hydrogele mit und ohne ABTS dargestellt. Das unfunktionalisierte Hydrogel zeigt einen scharfen Phasenübergang bei circa 35 °C. Das Hydrogel mit ABTS zeigt dagegen eine verbreiterte und geringere Phasenübergangstemperatur.

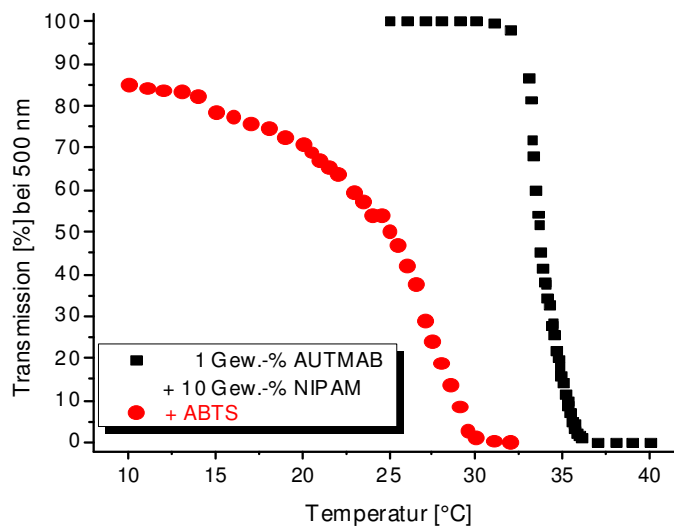


Abbildung 4.1.9: LCST-Messung eines Copolymerhydrogels mit 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM, funktionalisiert mit und ohne ABTS.

Die Abnahme der LCST (untere kritische Entmischungstemperatur) erklärt sich mit einer, durch das eingebundene ABTS bedingte, stärkere Hydrophobie des Gels. Die Verbreiterung des Phasenübergangs lässt sich dadurch erklären, dass ABTS im Netzwerk nur an den Mizellen lokalisiert vorliegt. Daher ist der Einflussbereich des NIPAMs, wegen des ABTS an den Mizellen, nahe den Mizellen höher, während der hydrophobe Einfluss des ABTS auf weiter entfernte Bereiche geringer ist.

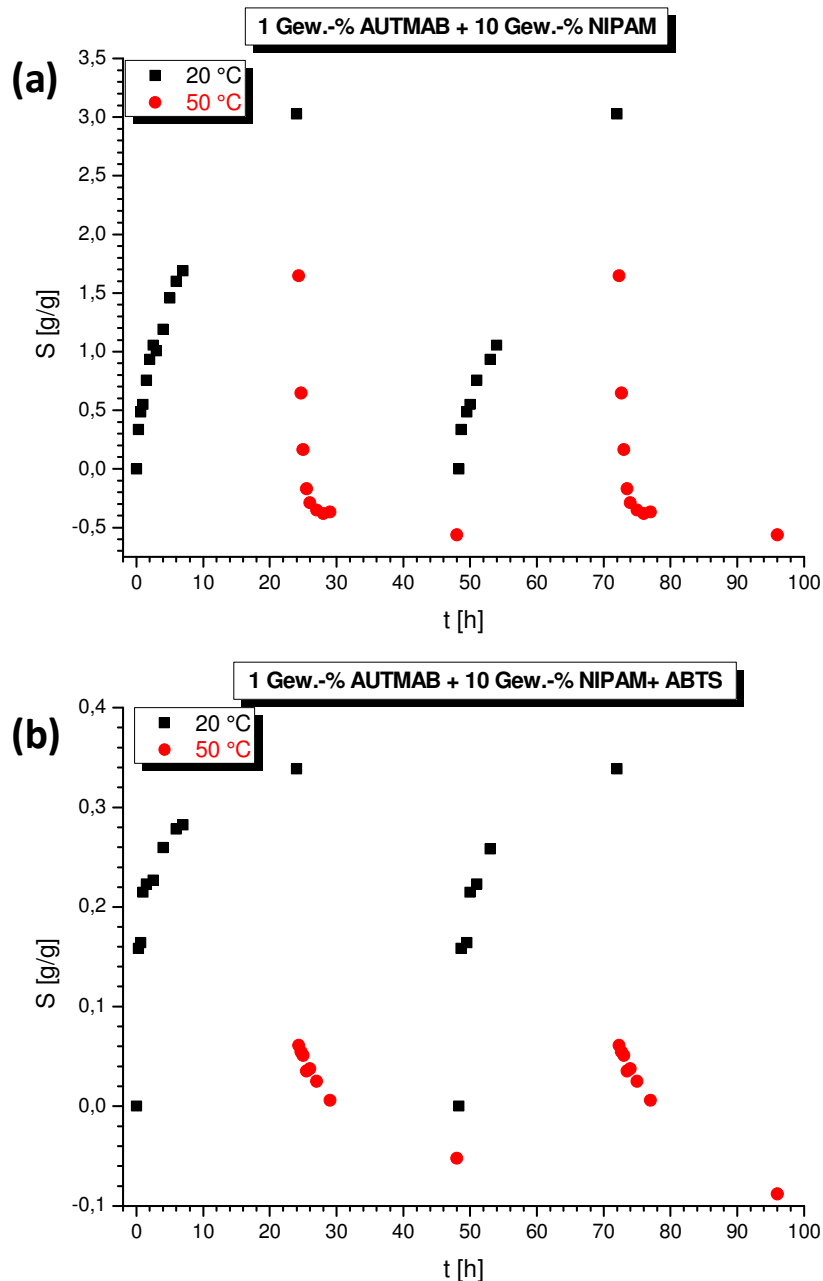


Abbildung 4.1.10: Messung des Quellverhaltens bei 20 und 50 °C und seiner Reversibilität. Aufgetragen ist der Quellgrad (S) gegen die Zeit für Copolymerhydrogele, bestehend aus 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM, ohne (a) und mit ABTS (b) funktionalisiert.

Abbildung 4.1.10 zeigt die reversiblen Quellmessungen von AUTMAB/NIPAM-Gelen mit (Abb. 4.1.10b) und ohne (Abb. 4.1.10a) ABTS. Aufgetragen ist der Quellgrad (S) gegen die Zeit. Die Copolymerhydrogele bestehen aus 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM. Das unfunktionalisierte Hydrogel zeigt nach 24 Stunden bei 20 °C einen Quellgrad von 3 g/g sowohl nach dem ersten als auch dem zweiten Zyklus. Durch das vollständig reversible Quellverhalten ist das Gel für den Anionenaustausch geeignet. Das mit ABTS

funktionalisierte Gel zeigt ebenfalls ein reversibles Quellverhalten (Abb.4.1.10b). Allerdings liegt der Quellgrad S nach 24 Stunden bei 20 °C lediglich bei 0,33 g/g. Dieses eingeschränkte Quellvermögen des Gels wird durch die Hydrophobie des ABTS-Dianions verursacht, wodurch das Gel nicht mehr so stark zu einer Wassereinlagerung tendiert wie das unfunktionalisierte. Zudem kann sich ABTS mit seinen beiden negativen Enden an jeweils eine Mizelle anlagern (Abb. 4.1.11c), wodurch eine Versteifung der Netzwerkstruktur und eine Einschränkung des Quellvorgangs resultieren können.

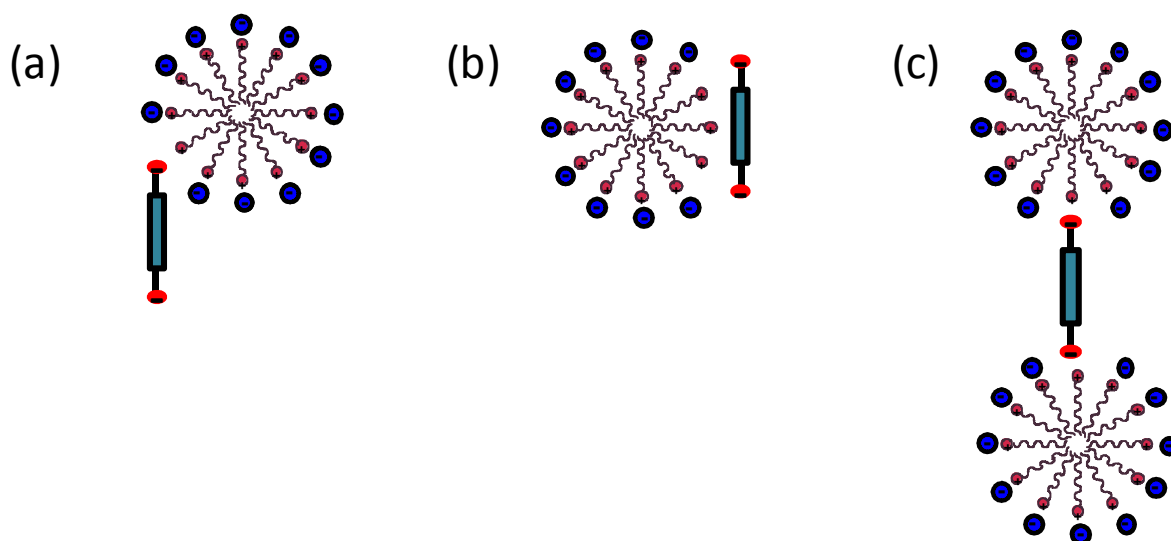


Abbildung 4.1.11: Schematische Darstellung der Anordnung der ABTS-Dianionen an den Mizellen im Copolymerhydrogel. Einfach an eine Mizelle gebunden (a), Zweifach an einer Mizelle gebunden (b) oder Vernetzend an zwei Mizellen gebunden (c).

4.1.2.2 Cyclovoltammetrische Messungen

Frühere Cyclovoltammetrische (CV) Messungen des ABTS zeigten zwei reversible Oxidationsstufen.^[103,105,106,108] Um das Redoxverhalten der Gele zu untersuchen wurde ein Hydrogel mit 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM mit ABTS für CV-Messungen präpariert. Eine ITO (Indium-Zinn-Oxid)-Elektrode diente als Arbeitselektrode und zwei Platinelektroden als Referenz- und Gegenelektrode, diese wurden ins Gel eingebracht (Abb. 4.1.12).

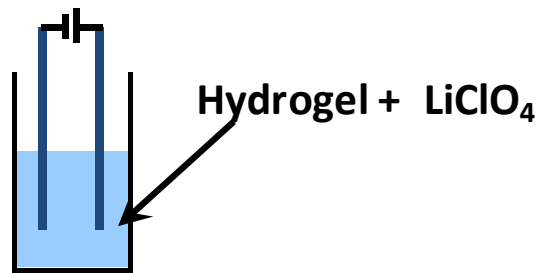


Abbildung 4.1.12: Schematische Darstellung der Präparation des Hydrogels für cyclovoltammetrische Messungen. Die Referenzelektrode ist nicht eingezeichnet.

In Abbildung 4.1.13 sind das CV-Diagramm des Hydrogels sowie die Farben des Gels vor und nach der Oxidation dargestellt. Das Cyclovoltammogramm zeigt zwei Oxidationsmaxima. Beim ersten (-0,017 V) tritt eine Farbänderung des Gels von farblos zu grünlich-blau, beim zweiten (0,450 V) eine Farbänderung nach dunkelrot ein. Dieser Prozess ist reversibel. Bei Wiederentladen treten Maxima bei +0,06 V und -0,429 V auf.

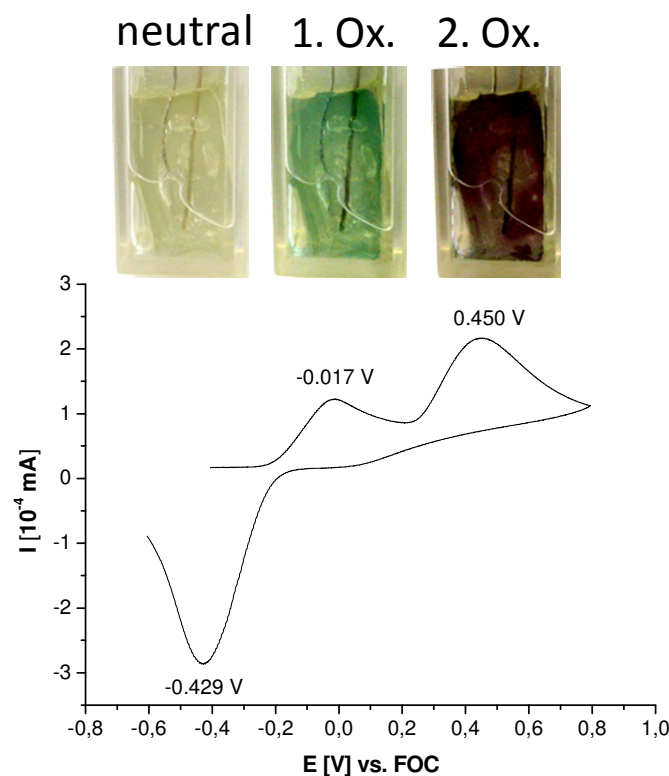


Abbildung 4.1.13: Cyclovoltammogramm des mit ABTS funktionalisierten Hydrogels. Aufgetragen ist die Stromstärke gegen das Potential, als Standard wurde Ferrocen verwendet (Scanrate: 20 mV/s). Die Farben des neutralen und oxidierten Hydrogels sind ebenfalls gezeigt.

4.1.2.3 Nachweis von Oxidationsmitteln in Lösung

Damit Gele funktionalisiert mit ABTS als optochemische Sensoren angewendet werden können, ist die Reversibilität der Nachweisreaktion notwendig. Zunächst wurde ein funktionalisiertes Hydrogel in einer Kaliumperoxodisulfat-Lösung gequollen (s. Exp. Teil 6.3.20), um die ABTS-Dianionen zu oxidieren. Hierbei verfärbte sich das vorher klare Hydrogel dunkelgrün (Abb. 4.1.14 Mitte). Danach wurde das Gel bei 50 °C geschrumpft und anschließend in einer wässrigen Natriumborhydrid-Lösung gequollen. ABTS wurde dabei reduziert und das Gel entfärbte sich wieder (Abb. 4.1.14 rechts). Das Copolymerhydrogel wurde danach wieder in Kaliumperoxodisulfat gequollen und es verfärbte sich erneut dunkelgrün. Die Nachweisreaktion im Gel ist also reversibel.

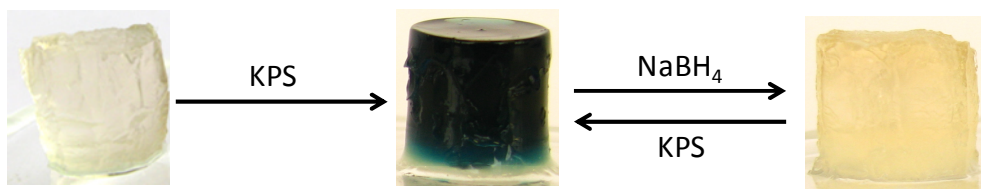


Abbildung 4.1.14: Darstellung des Hydrogels funktionalisiert mit ABTS vor der Behandlung mit KPS (links), nach der Behandlung mit KPS (Mitte) und nach der Behandlung mit NaBH₄ (rechts).

Tabelle 4.1.2: Ergebnisse der Oxidationsversuche mit ABTS fixiert im Hydrogel und dem entsprechenden Standardpotential.

	$E_0^{[109]}$	Hydrogel mit ABTS: Geringste nachweisbare Konzentration
Kaliumperoxodisulfat	2,01 V	0,05 mmol/L
Salpetersäure	0,8 V	0,1 mmol/L
Eisen(III)chlorid	0,77 V	0,5 mmol/L

Um die Sensitivität des optochemischen Sensors zu untersuchen, wurden drei wässrige Lösungen der Oxidationsmittel Kaliumperoxodisulfat, Salpetersäure und Eisen(III)chlorid in einer Konzentration von 1 mM angesetzt und anschließend eine Verdünnungsreihe hergestellt (s. Exp. Teil 6.3.20). Ein funktionalisiertes Hydrogel wurde kurz bei 50 °C geschrumpft und anschließend in einer der wässrigen Lösungen von Kaliumperoxodisulfat, Salpetersäure oder Eisen(III)chlorid bei 20 °C gequollen, bis eine Verfärbung des Gels eingetreten war. Die Einwirkungsdauer lag bei maximal 4 Stunden. Es wurde jeweils bei der geringsten

Verdünnung (0,1 μM) begonnen. Zwischen den Experimenten wurde das Gel, wie im Experimentellen Teil 6.3.20 beschrieben, gewaschen. Die Quellversuche der funktionalisierten Gele in wässrigen Lösungen, der Oxidationsmittel wurden so lange durchgeführt, bis eine Verfärbung des Gels eingetreten war. Tabelle 4.1.2 zeigt die kleinsten nachweisbaren Konzentrationen der Oxidationsmittel und die Standardpotentiale E_0 der Oxidationsmittel. Mit steigendem Standardpotential der Substanz sinkt die Konzentration des Oxidationsmittels in Lösung, bei der sich das Gel verfärbt. Kaliumperoxodisulfat zeigt das höchste Standardpotential ($E_0 = 2,01 \text{ V}$) und das funktionalisierte Gel verfärbt sich bereits bei einer Konzentration von 0,05 mmol/L. Das Standardpotential der Salpetersäure (0,8 V) unterscheidet sich nur minimal von dem des Eisen(III)chlorids (0,77 V), aber die Konzentration, bei der das Hydrogel mit einer Verfärbung reagiert, ist fünfmal so hoch. Das Standardpotential hängt in wässrigen Lösungen von vielen verschiedenen Faktoren ab. Durch das Hydrogel kommt als weiterer Faktor die Diffusionsgeschwindigkeit der Substanzen ins Gel hinzu. Daher können diese hohen Konzentrationsunterschiede zustande kommen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass Copolymerhydrogele mit einem kationischen Tensid sich erfolgreich mit ABTS über einen Anionenaustausch funktionalisieren lassen. Die funktionalisierten Gele zeigen aufgrund der gesteigerten Hydrophobie des Gels durch das eingesetzte hydrophobe ABTS eine geringere Phasenübergangstemperatur und einen geringeren Quellgrad (Q) bei den reversiblen Quellmessungen. Der geringe Quellgrad kann auch von einer Vernetzung durch das Dianion herrühren. Die CV-Messungen zeigen zudem eine reversible Oxidation des ABTS in den Gelen. Die verwendeten Oxidationsmittel konnten durch ein ABTS-Hydrogel unspezifisch anhand von Farbänderungen nachgewiesen werden. Je höher das Standardpotential E_0 des Oxidationsmittels ist, desto geringer ist die Nachweiskonzentration im Gel. Wird ABTS nach der Oxidation wieder mit Natriumborhydrid reduziert, können die Gele zum Nachweis von Oxidationsmitteln mehrmals verwendet werden.

4.2 KATALYTISCH AKTIVE HYDROGELE MIT IMMOBILISIERTEN METALL-NANOPARTIKELN

Sowohl in der Chemie als auch in der Industrie sind Metallkatalysierte Reaktionen von großer Bedeutung.^[40,65,110–120] Palladium- und Platinkatalysierte Reaktionen werden in der organischen Chemie häufig zur Synthese von Biomolekülen oder deren Vorstufen verwendet.^[121,122] Allerdings gelten organische Palladium- und Platinverbindungen als stark toxisch, so dass auch andere Metalle wie zum Beispiel Eisen zur Katalyse verwendet und auf ihre Tauglichkeit getestet werden. Eine bessere Lösung bietet der feste Einbau von Palladium- und Platin-Nanopartikeln im Hydrogelnetzwerk. Da die Partikel fest im Gelnetzwerk gebunden sind, verringert sich die Toxizität. Zudem kann der Katalysator aufgrund des reversiblen Quellverhaltens der Gelnetzwerke gewaschen und wiederverwendet werden. Durch die Wiederverwendung des Katalysators können sowohl in der Industrie als auch im Labor Kosten reduziert werden.^[121,122]

4.2.1 PALLADIUM- UND PLATIN-NANOPARTIKEL

In früheren Arbeiten konnten Tieke et al. und Ballauf et al. die katalytische Aktivität von Palladium-, Platin-, Gold- und Silber-Nanopartikeln in Hydrogelen bzw. Mikrogelen anhand der Reduktion von 4-Nitrophenol erfolgreich demonstrieren.^[43,64,123,124] Tieke et al. wiesen sogar an Copolymerhydrogelen mit einem kationischen Tensid, die über freie radikalische Polymerisation mit dem Initiator Kaliumperoxodisulfat hergestellt worden waren, eine durch das Hydrogel ausgelöste Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeit der Reduktion von 4-Nitrophenol nach.^[43,64] In der Bachelorarbeit von Mielke wurden Palladium-, Platin- und Gold-Nanopartikel in Copolymerhydrogelen mit einem kationischen Tensid, AUTMAB, MEDDAB oder MUTMAB (11-(Methacryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid), hergestellt und charakterisiert.^[64] Hentschel griff dieses Thema auf und untersuchte Gold-Nanopartikeln in Copolymergelen mit dem kationischen Tensid MEDDAB.^[125] Beide Arbeiten beschäftigen sich mit der Reduktion von 4-Nitrophenol und es ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse und Tendenzen hinsichtlich der Temperaturempfindlichkeit der durchgeführten Reduktionen. Mielke zeigte in ihrer Bachelorarbeit ein schaltbares System mit NIPAM-Copolymerhydrogelen.^[64] Hentschel zeigte aber, dass die katalytische Aktivität mit steigender Temperatur, auch unterhalb der LCST, abgenommen hat.^[125] Aufbauend auf jenen Arbeiten wurden in dieser Arbeit Copolymergele mit NIPAM und dem kationischen Tensid MEDDAB verwendet, die über γ -Bestrahlung polymerisiert wurden (s. Exp. Teil 6.3.4). Es wurden Platin- und Palladium-Nanopartikel über einen Gegenionenaustausch hergestellt und

ihre katalytische Aktivität ober- und unterhalb der LCST bestimmt, um die katalytische Aktivität und deren Temperaturempfindlichkeit zu überprüfen.

4.2.1.1 SYNTHESE DER PALLADIUM- UND PLATIN-NANOPARTIKEL

Zur Synthese der Palladium- und Platin-Nanopartikel wurden Copolymerhydrogele, aus NIPAM und dem kationischen Tensid MEDDAB verwendet. Dieses System wurde von Friedrich charakterisiert^[14] und ist hier in Kapitel 2.4.1 beschrieben. Die Hydrogele quellen bei 20 und 30 °C. Ab einer Temperatur von 40 °C und höher schrumpfen sie. Das Quellverhalten ist reversibel, was die Voraussetzung für den Gegenionenaustausch ist.

Die Palladium- und Platin-Nanopartikel wurden in zwei Schritten hergestellt. Zuerst erfolgte der Gegenionenaustausch mit Hexachloroplatinat- oder Hexachloropalladat-Ionen. Das Hydrogel wurde dann gewaschen, wie im Exp. Teil 6.3.7 beschrieben. Anschließend wurde das Hydrogel bei 50 °C für 8 Stunden geschrumpft und in einer Natriumborhydrid-Lösung gequollen, um die Metallsalze zu Nanopartikeln zu reduzieren. Die Nanopartikel bilden dabei Komplexe mit den Borationen und können so an der Oberfläche der Mizellen fixiert werden.^[123,124] Das Gel wurde wie beschrieben gewaschen, so dass nur die elektrostatisch fixierten Partikel im Hydrogel verbleiben.

Während der Funktionalisierung trat auch ein Farbwechsel der Gele ein. Die nach der Polymerisation erhaltenen Gele sind farblos und klar (Abb. 4.2.1 links). Mit der Funktionalisierung durch die Metallsalze ändert sich die Farbe nach Gelb und Orange für das Platin- bzw. Palladiumsalz (Abb. 4.2.1 Mitte). Nach der Reduktion der Platin- und Palladiumsalze sind beide Gele schwarz (Abb. 4.2.1 rechts). Frühere Arbeiten hatten gezeigt, dass die Nanopartikel im Gel einen Durchmesser von 5-9 nm^[43,64] haben und es kaum Schwankungen gibt.^[43,64] Das lässt sich durch die elektrostatische Fixierung der Anionen im Gel erklären: Da für die Metallsalz-Ionen nur ein begrenzter Platz um die Mizelle herum zur Verfügung steht, können sich keine kompakten Aggregate bilden und es entstehen um die Mizellenoberfläche herum kleine Nanopartikel.

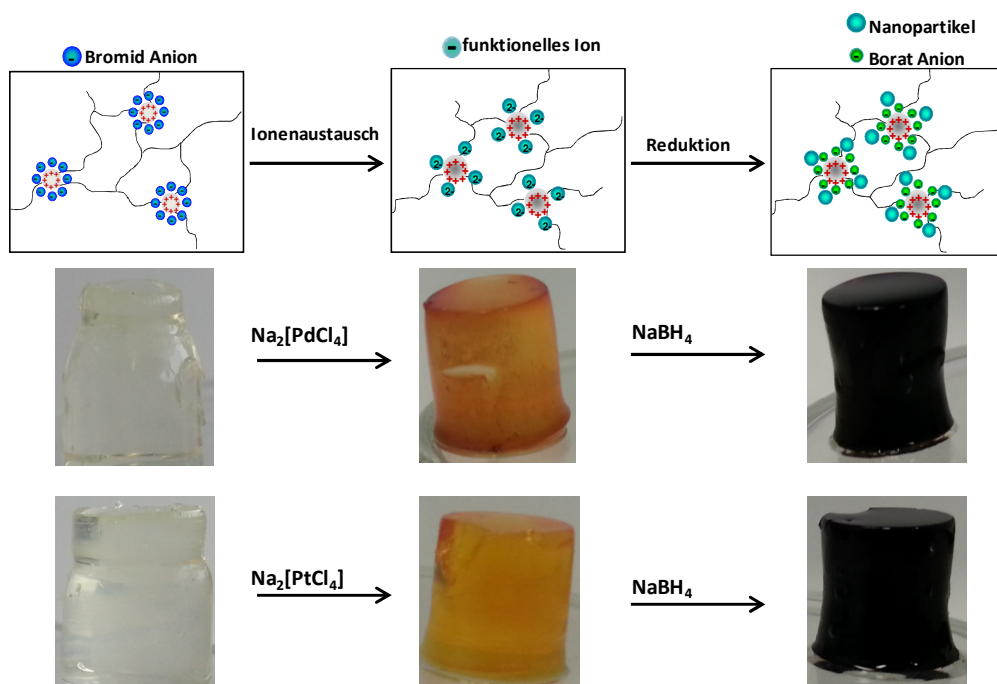


Abbildung 4.2.1: Schematische und photographische Darstellung der Funktionalisierung von Copolymerhydrogelen mit Metall-Nanopartikeln, vor der Funktionalisierung (links), nach der Funktionalisierung mit einem Metallsalz (Mitte) und nach der Reduktion mit NaBH_4 (rechts).

Zum Nachweis einer erfolgreichen Funktionalisierung der Gele mit Palladium- oder Platin-Nanopartikeln wurden EDX-Messungen durchgeführt. Die Gele wurden sowohl vor (Anhang, Abbildung A1) als auch nach der Funktionalisierung mit Metallionen (Abb. 4.2.2a und b) und nach der Reduktion mit Natriumborhydrid (Abb. 4.2.2c und d) untersucht. Die Endergebnisse sind in Tabelle 4.2.1 zusammengefasst. Das Molverhältnis in % von Stickstoff zum Bromid- bzw. Metallatgegenion des Tensids im Gel ist nach der Polymerisation und nach dem letzten Funktionalisierungsschritt jeweils 97:3. Es ändert sich lediglich die Zusammensetzung der Gegenionen. Durch die EDX-Messungen erkennt man, dass ein fast vollständiger Austausch der Bromid-Gegenionen gegen Metallat-Anionen, die zu Nanopartikeln reduziert wurden, stattfindet (Tabelle 4.2.1).

Tabelle 4.2.1: Ergebnisse der EDX-Messungen vor und nach der Funktionalisierung und nach der Bildung der Nanopartikel im Gel.

	Ohne NP	$\text{Pd}^0\text{-NP}$	$\text{Pt}^0\text{-NP}$
N	97%	97%	97%
Br	3%	0,2%	0,2%
Metall	0%	2,8%	2,8%

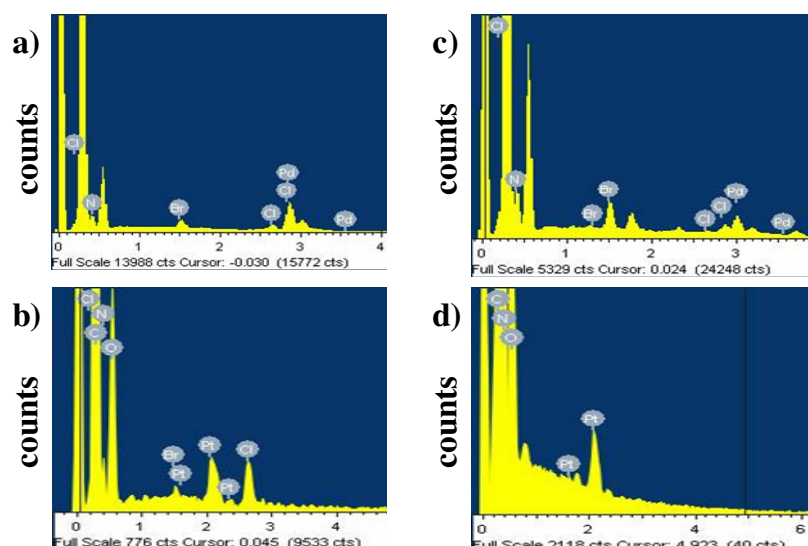


Abbildung 4.2.2: EDX-Messungen der Copolymerhydrogele nach der Funktionalisierung mit Hexachloropalladat- (a) oder Hexachloroplatinat-Salzen (b) und nach der Reduktion mit NaBH_4 zur Herstellung von Palladium- (c) oder Platin-Nanopartikeln (d).

4.2.1.2 KATALYTISCHE EIGENSCHAFTEN DER HYDROGELE MIT METALL-NANOPARTIKELN

Die katalytische Aktivität von Palladium-, Platin- und Gold-Nanopartikeln wird häufig an einer Standardreaktion untersucht, der Reduktion von 4-Nitrophenol zu 4-Aminophenol mit Natriumborhydrid (Abb. 4.2.3).^[64,123,124,126,127] Zur Reduktion von 4-Nitrophenol wurden die Gele kurz auf 50 °C erhitzt und anschließend sofort in einer temperierten Lösung von 4-Nitrophenol vorgelegt. Der Temperatureinfluss auf die katalytische Wirkung wurde bei 20, 30 und 40 °C untersucht.

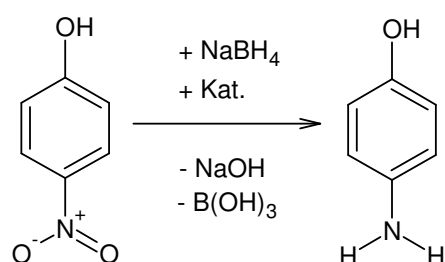


Abbildung 4.2.3: Reduktion von 4-Nitrophenol zu 4-Aminophenol mit Natriumborhydrid.

Die Reduktion von 4-Nitrophenol mit Natriumborhydrid wurde mit Copolymerhydrogelen bestehend aus 10 Gew.-% NIPAM und 1 Gew.-% MEDDAB mit und ohne Metall-Nanopartikel bei 20, 30 und 40 °C durchgeführt und UV-spektroskopisch verfolgt. 4-Nitrophenol zeigt ein Maximum im UV-Spektrum bei $\lambda = 399$ nm. Im Verlauf der Reduktion zu 4-Aminophenol nimmt dieses Maximum ab. Die Maxima von 4-Aminophenol liegen bei

$\lambda = 300$ und 232 nm. Zur Berechnung der Geschwindigkeitskonstante (k) wurde das Maximum bei $\lambda = 399$ nm verwendet. Wegen des Überschusses an Natriumborhydrid in der Reduktion kann die Reaktion nach einem Geschwindigkeitsgesetz von Pseudo-1. Ordnung verlaufen. In diesem Fall lässt sich die Formel zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante umformen zu

$$\ln \frac{[c_t]}{[c_0]} = -kt. \quad 4.2.1$$

Dabei steht c_t für die Konzentration zum Zeitpunkt t und c_0 für die Anfangskonzentration. k ist die Geschwindigkeitskonstante und t ist die Zeit. Da hier keine Konzentrationen, sondern Absorptionen bei einer bestimmten Wellenlänge verwendet werden, kann man auch

$$\ln \frac{[A_t]}{[A_0]} = -kt \quad 4.2.2$$

schreiben. A_t steht für die Absorption bei einem Zeitpunkt t und A_0 für die Ausgangsabsorption.

In Abbildung 4.2.4 sind exemplarisch die UV/Vis-Spektren der Umsetzung bei 30 °C mit Palladium (Abb. 4.2.4a) und Platin (Abb. 4.2.4b) dargestellt. Die Spektren und Zeit-Umsatz-Diagramme befinden sich im Anhang (Abbildung A2–A5). In Abbildung 4.2.4c sind die Geschwindigkeitskonstanten als Funktion der Temperatur für die funktionalisierten Hydrogele und ein unfunktionalisiertes Gel dargestellt.

Tabelle 4.2.2: Geschwindigkeitskonstanten k der Reduktion von 4-Nitrophenol bei 20, 30 oder 40 °C mit Copolymerhydrogelen aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM mit und ohne Metall-Nanopartikel.

NIPAM/MEDDAB Hydrogele	$k[\text{min}^{-1}]$		
	20 °C	30 °C	40 °C
Ohne Nanopartikel	0,0008	0,0045	0,0080
Mit Pd-Nanopartikeln	0,025	0,051	0,0048
Mit Pt-Nanopartikeln	0,032	0,132	0,0034

Die Reduktion bei 20 und 30 °C verläuft mit Palladium- und Platin-Nanopartikeln am schnellsten, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit k bei 30 °C für Palladium- $0,051 \text{ min}^{-1}$ und

für Platin-Nanopartikel $0,132 \text{ min}^{-1}$ beträgt (s. Tabelle 4.2.2). Wird die Reduktion bei $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem unfunktionalisierten NIPAM/MEDDAB-Hydrogel durchgeführt, liegt k lediglich bei $0,0045 \text{ min}^{-1}$. Bei $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ liegen die verwendeten Copolymerhydrogele in einem stark gequollenen Zustand vor, somit kann das 4-Nitrophenol besser in das Gel hineindiffundieren und die Reduktion geht schneller vonstatten. Wird die Temperatur auf $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht, erkennt man kaum einen Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit bei NIPAM/MEDDAB-Gelen mit oder ohne Metall-Nanopartikel (s. Tabelle 4.2.2). Bei dieser Temperatur schrumpfen die Hydrogele, so dass das 4-Nitrophenol nicht mehr in die Hydrogele eindringen kann. Zusätzlich werden die Nanopartikel an der Oberfläche des Gels durch das kollabierte Polymernetzwerk von der Lösung abgeschirmt.

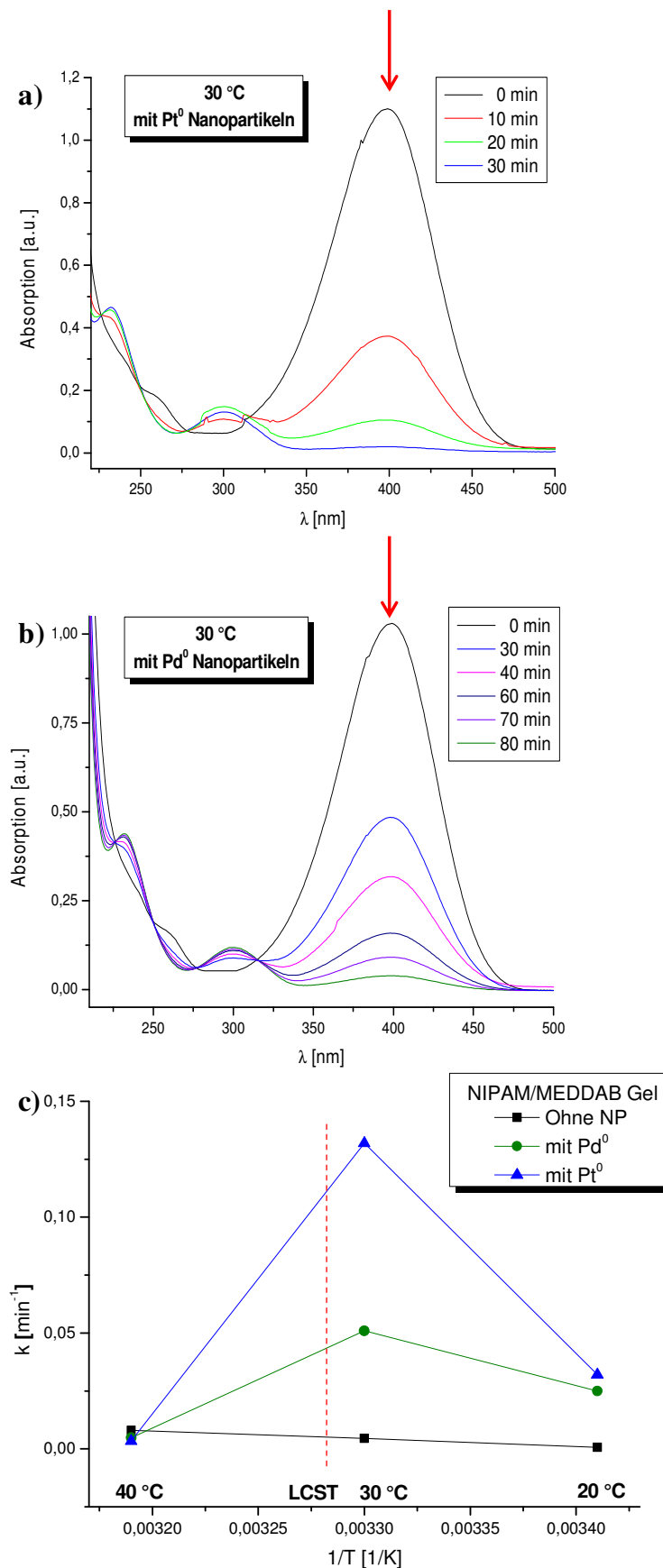


Abbildung 4.2.4: UV/Vis-Spektren der Reduktion von 4-Nitrophenol bei 30 °C mit Pt⁰- (a) und Pd⁰- Nanopartikeln (b) und die Geschwindigkeitskonstanten als Funktion der Temperatur (c).

Das bedeutet, dass ein schaltbarer Katalysator hergestellt worden ist. Bei Temperaturen unterhalb der LCST ist die katalytische Aktivität hoch, bei Temperaturen über der LCST ist die katalytische Aktivität des Hydrogels mit Metall-Nanopartikeln nur gering. Hinzu kommt, dass die Nanopartikel im Gelnetzwerk elektrostatisch fixiert sind. Somit lässt sich das Gel nach Gebrauch waschen und wiederverwenden.

4.2.1.3 SUZUKI-KREUZKUPPLUNG MIT COPOLYMERGELEN FUNKTIONALISIERT MIT PALLADIUM-NANOPARTIKELN

In der organischen Chemie sind Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen weit verbreitet, vor allem die Suzuki-Kupplung.^[110–112,128] Zur Kreuzkupplung zwischen einer Organoboran-Verbindung und einem Aryl- oder Alkylhalogenid wird ein Palladium(0)-Komplex verwendet. Der Katalysezyklus (Abb. 4.2.5) kann in vier Reaktionsschritte unterteilt werden. Bei der oxidativen Addition (Abb. 4.2.5a) wird die Halogenverbindung an den Palladium(0)-Komplex addiert, wobei das Palladium oxidiert wird. Danach erfolgt der Metatheseschritt, bei dem das Halogenid am Palladium(0)-Komplex gegen die Base ausgetauscht wird (Abb. 4.2.5b). Im nächsten Schritt, der Transmetallierung (Abb. 4.2.5c), wird der organische Rest der Organoboran-Verbindung auf den Palladium-Komplex übertragen. Dieser Schritt ist geschwindigkeitsbestimmend. Daher muss man bei der Wahl der Halogenverbindung darauf achten, dass kein β -Wasserstoff vorhanden ist, da sonst eine β -Eliminierung erfolgen kann. Der letzte Schritt ist die reduktive Eliminierung (Abb. 4.2.5d). In diesem Schritt wird das Produkt eliminiert und der Palladium-Katalysator wieder auf Palladium(0) reduziert.^[110–112,128]

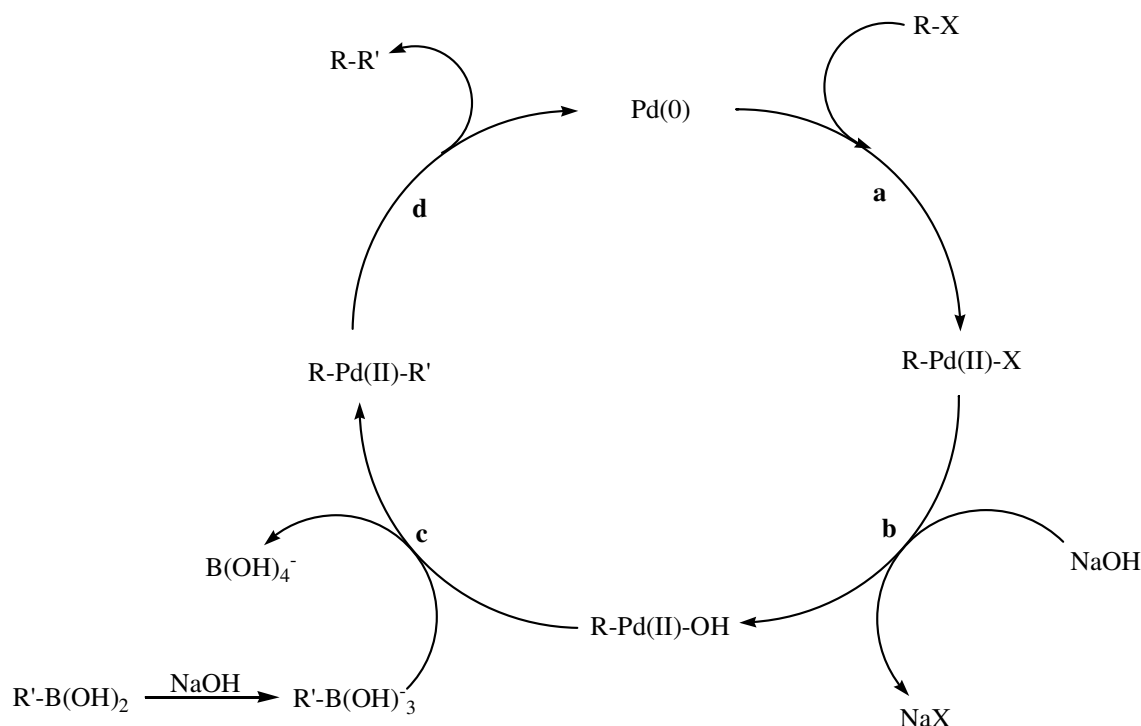


Abbildung 4.2.5: Schematische Darstellung der Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion. ^[110–112,128]

In diesem Kapitel wird die katalytische Aktivität der Copolymerhydrogele bei der Suzuki-Kupplung von Iodobenzol mit Phenylborsäure zur Herstellung von Biphenyl untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass das getrocknete Gel im organischen Lösungsmittel eine Phasenumwandlung eingeht, da diese lediglich in Wasser auftritt. Außerdem wird die Reaktion bei 100 °C durchgeführt und eine Phasenumwandlung in ein kollabiertes Gel wäre bei der Reaktion störend. Nach der Katalyse kann das funktionalisierte Hydrogel in Wasser und organischen Lösungsmitteln durch wiederholtes Quellen und Schrumpfen gewaschen und wiederverwendet werden (s. Exp. Teil 6.2.7).

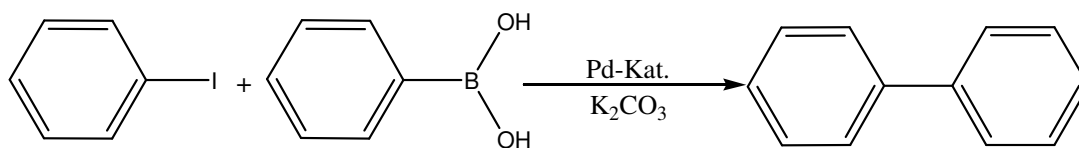


Abbildung 4.2.6: Reaktionsgleichung der durchgeführten Suzuki-Kupplung

Um die katalytische Aktivität der Palladium-Nanopartikel im Hydrogel bei der Suzuki-Kupplung (Abb. 4.2.6) zu bestimmen, wurden zuerst die Edukte Iodobenzol (Abb. 4.2.7c) und Phenylborsäure (Abb. 4.2.7b) sowie das Produkt Biphenyl (Abb. 4.2.7a) ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Die Spektren wurden alle in deuteriertem Chloroform aufgenommen, wie im Experimentellen Teil 6.3.1 beschrieben. Das Dublett des Produktes bei

einer Verschiebung von $\delta = 7,60 - 7,66$ ppm und das Dublett von Iodbenzol, bei $\delta = 7,73 - 7,76$ ppm können eindeutig zugeordnet werden.

Die Suzuki-Kupplung wurde mit einem getrockneten, funktionalisierten Gel in einem 1,4-Dioxan-Toluol (1:1) Lösungsmittelgemisch bei 100 °C 24 Stunden lang durchgeführt und das Produkt wurde entsprechend aufgereinigt (s. Exp. Teil 6.2.7). Abbildung 4.2.8 zeigt ein ^1H -NMR-Spektrum nach der Suzuki-Kupplung. Es zeigte ein Gemisch aus Edukten und Produkt. Die Signale der aufgeführten Dubletts sind in dem Substanzengemisch leicht verschoben, aber noch eindeutig dem Produkt bzw. dem Edukt zuzuordnen. Das Verhältnis der Signale des Produkts zu denen des Edukts beträgt 1 (Edukt): 6,88 (Produkt). Da aber das Dublett des Produkts für 4 Protonen steht, das des Edukts nur für 2, ist das tatsächliche Mengen-Verhältnis 1: 3,44. Das bedeutet eine prozentuale Ausbeute von 98,7%, mit der Berücksichtigung, dass Iodbenzol im Überschuss vorliegt. Nach der Reaktion wurde das Hydrogel zuerst in Wasser geschrumpft und anschließend in einem 1,4-Dioxan-Toluol-Gemisch gequollen. Dieser Waschvorgang wurde mehrmals wiederholt (s. Exp. Teil 6.2.7). Im zweiten Durchlauf ergab sich bei gleichen Reaktionsbedingungen eine Ausbeute von 98,9% (das zugehörige ^1H -NMR-Spektrum befindet sich im Anhang, Abbildung A6).

Durch die mit einem Palladium funktionalisierten Copolymerhydrogel durchgeführte Suzuki-Kreuzkupplung konnte gezeigt werden, dass nicht nur eine Katalyse im wässrigen Milieu, sondern auch in organischen Lösungsmitteln möglich ist. Durch mehrfaches Waschen in Wasser bei hohen Temperaturen (50 °C) und in Lösungsmittel bei Raumtemperatur konnte das temperatursensitive Verhalten der Gele in Wasser ausgenutzt werden, um dieses durch Waschzyklen zu reinigen, so dass am Ende keine Edukte und Produkte im Gelnetzwerk mehr vorhanden waren. Bei 100 °C ist die Reaktion mit Gel gut katalysierbar, was darauf hindeutet, dass in einem 1,4-Dioxan-Toluol-Gemisch keine Phasenumwandlung des Hydrogels auftritt. Selbst bei einer mehrfachen Verwendung erzielt die Katalyse mit dem gleichen Copolymerhydrogel eine nahezu identische Ausbeute.

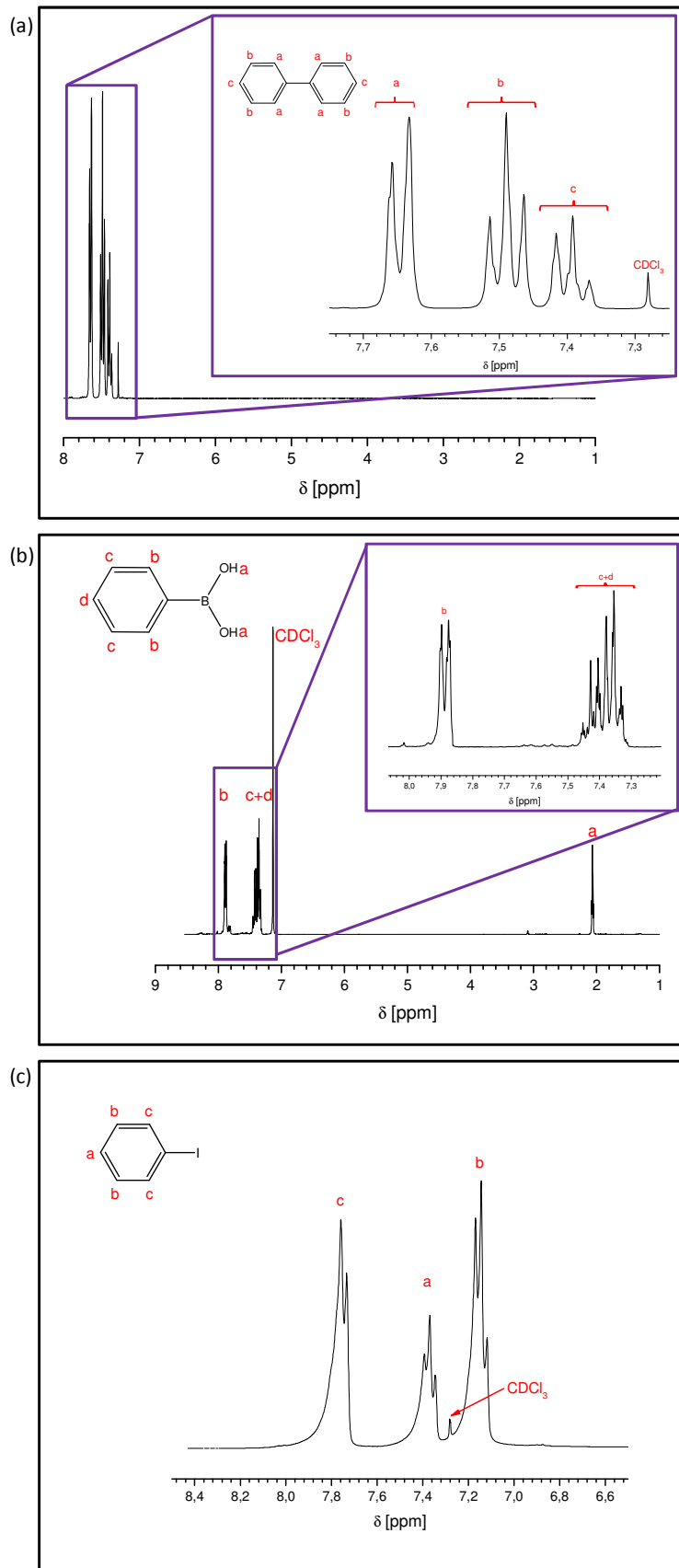


Abbildung 4.2.7: ^1H -NMR-Spektren von Biphenyl (a), Phenylborsäure (b) und Iodbenzol (c) mit den dazugehörigen zugeordneten Signalen.

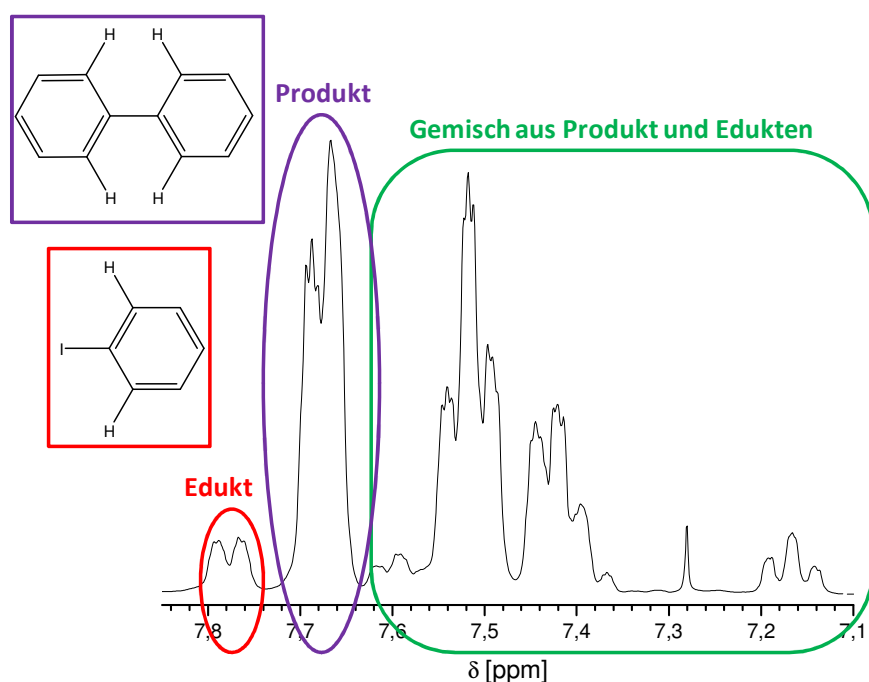


Abbildung 4.2.8: ^1H -NMR-Spektrum aus einem Gemisch von Produkten und Edukten nach der Suzuki-Kupplung.

4.2.2 COPOLYMERHYDROGELE MIT ISOPOLYWOLFRAMAT-ANIONEN

Isopolywolframat-Komplexe ($\text{W}_{10}\text{O}_{32}^{4-}$) sind als Polyoktaeder aufgebaut und werden für verschiedene photokatalytische Reaktionen, wie die Funktionalisierung von Alkanen, die Oxidation von organischen Substraten, der Abbau von Schadstoffen in Wasser, oder auch radikalische Alkylierungsreaktionen verwendet.^[115,129–133] Vom präparativen Standpunkt aus ist Isopolywolframat ein vielversprechender Katalysator, der bei geringer Konzentration hohe Ausbeuten liefert und auch einfach aufzuarbeiten ist.^[115] Ein Nachteil ist, dass das Anion in wässriger Lösung instabil ist. So baut sich der Komplex schon nach einer halben Stunde merklich ab.^[134]

4.2.2.1 FUNKTIONALISIERUNG VON COPOLYMERHYDROGELEN MIT ISOPOLYWOLFRAMAT

Isopolywolframat-Ionen sind vierfach negativ geladen und eignen sich daher für einen Anionenaustausch gegen die Bromid-Gegenionen der kationischen Tenside in den Copolymerhydrogelen.^[133] Nach dem Ansäuern einer Natriumwolframat-Lösung können die Isopolywolframat-Anionen UV-spektroskopisch nachgewiesen werden (Abb. 4.2.9). Das

Spektrum zeigt die zwei typischen Maxima von Isopolywolframat ($\text{W}_{10}\text{O}_{32}^{4-}$) bei $\lambda = 316$ und 260 nm . Zur Funktionalisierung mit Isopolywolframat wurden Copolymerhydrogele bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM verwendet (s. Exp. Teil 6.3.7).^[129,134,135] Nach der Funktionalisierung wurde ein ziemlich trübes Gel erhalten.

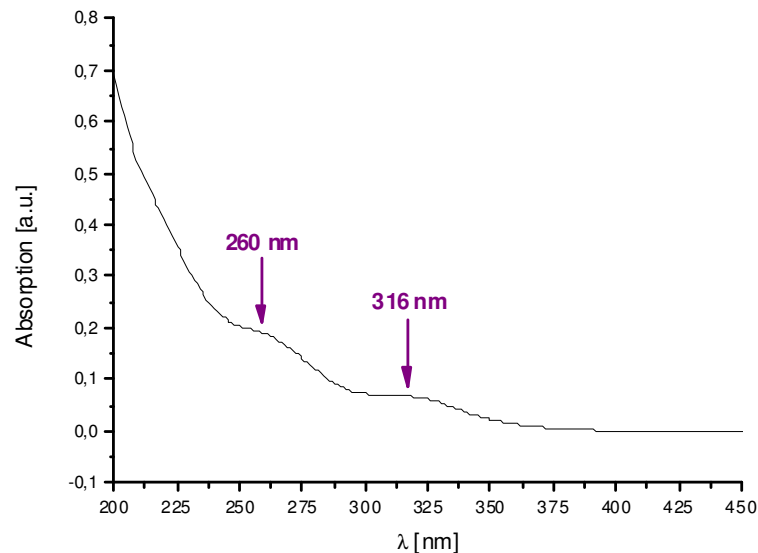


Abbildung 4.2.9: UV/Vis-Spektrum von Isopolywolframat-Anionen. Aufgetragen ist die Absorption gegen die Wellenlänge.

Das funktionalisierte Copolymerhydrogel wurde mittels EDX-Messungen charakterisiert (Abb. 4.2.10). Dabei wurde das Verhältnis von Brom zu Wolfram untersucht, welches 0,4% Br : 99,6% W beträgt, das entspricht einer Austauschrate von 96%.

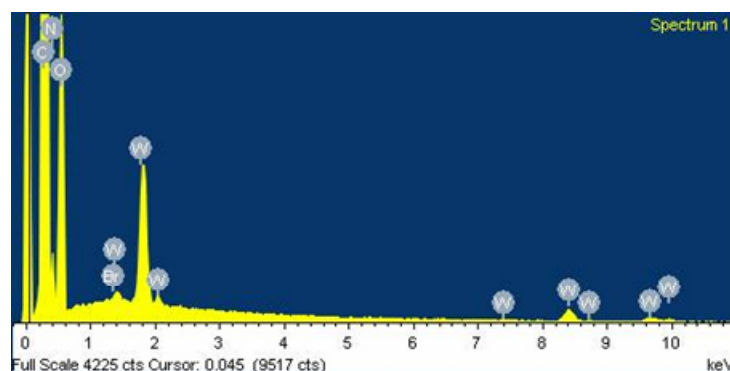


Abbildung 4.2.10: EDX-Spektrum eines MEDDAB/NIPAM-Hydrogels nach der Funktionalisierung mit Isopolywolframat-Anionen.

4.2.2.2 CHARAKTERISIERUNG DER FUNKTIONALISIERTEN COPOLYMERHYDROGELE

Die hergestellten $W_{10}O_{32}^{4-}$ -Copolymerhydrogele wurden über Transmissions- und Quellmessungen charakterisiert und mit unfunktionalisierten Hydrogelen verglichen. Abbildung 4.2.11 zeigt die Transmissionsmessungen. Aufgetragen ist die Transmission gegen die Temperatur von Copolymerhydrogelen bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM mit und ohne Isopolywolframat-Ionen. Das unfunktionalisierte Gel zeigt bei 29 °C bereits eine Transmission von 40%. Das Gel mit Isopolywolframationen zeigt bei $T = 20$ °C nur eine Transmission von 22%, das heißt das Gel wurde bereits durch die Funktionalisierung trüb. Wie die Abbildung 4.2.11 zeigt, sinkt bei Erhöhung der Temperatur die Transmission stetig weiter ab. Die Ursache hierfür mag sein, dass die Isopolywolframat-Anionen einen sehr hydrophoben Charakter besitzen. Dieser Charakter konkurriert mit der Hydrophilie des NIPAMs bei niedrigen Temperaturen das heißt unter 29 °C. Daher ergibt sich eine Verbreiterung des Temperaturbereichs des Phasenübergangs.

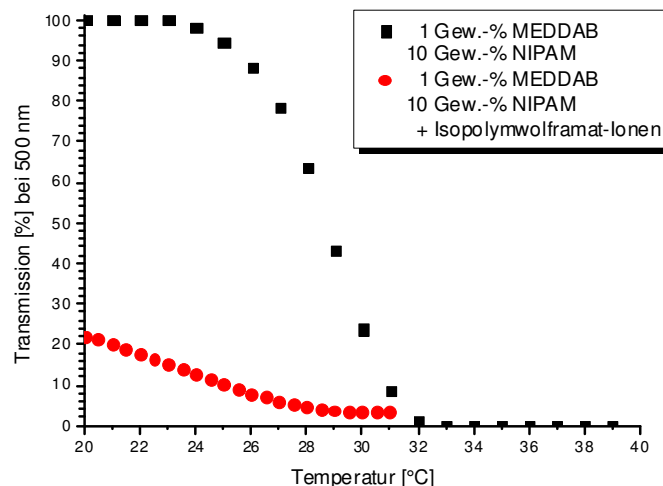


Abbildung 4.2.11: Transmission als Funktion der Temperatur von Copolymerhydrogelen bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM mit und ohne Isopolywolframat-Anionen.

Abbildung 4.2.12 zeigt die Ergebnisse der reversiblen Quellmessungen. Zu diesem Zweck wurde ein Copolymerhydrogel bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM, ohne (Abb. 4.2.12a) und mit (Abb. 4.2.12b) Isopolywolframat-Ionen, bei abwechselnd 20 und 50 °C für 24 bzw. 72 Stunden gequollen. Beide Messungen zeigen ein reversibles Quellverhalten der Gele mit einem ähnlichen Quellgrad. Der nahezu unveränderte Quellgrad kann vom zunehmenden osmotischen Druck des funktionalisierten Gels durch die Aufnahme

der vierfach negativ geladenen Isopolywolframat-Anionen stammen, wenn man annimmt, dass weniger als vier Bromid-Ionen durch ein Isopolywolframat-Anion ersetzt werden.

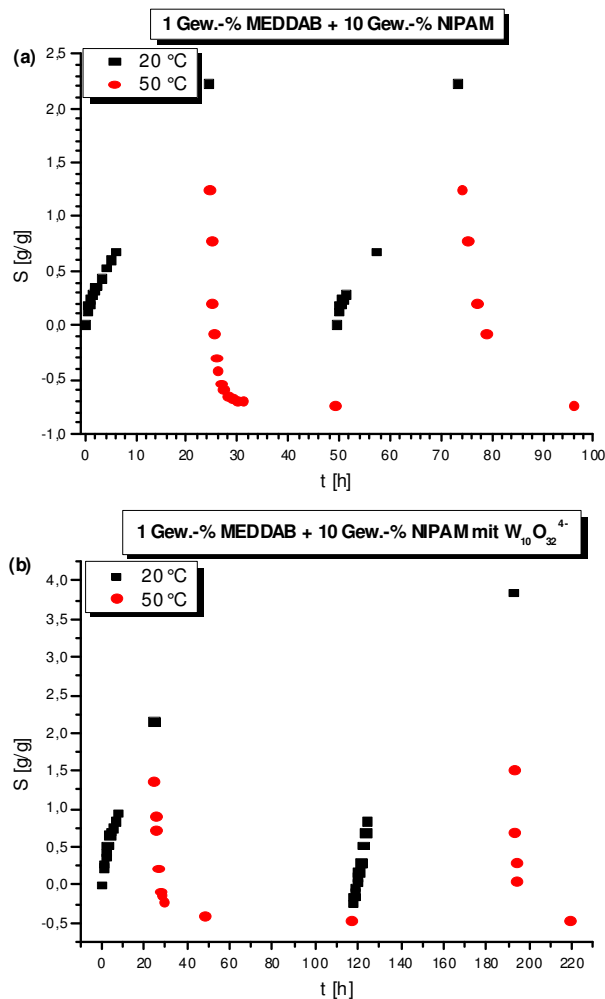


Abbildung 4.2.12: Reversible Quellmessungen. Auftragung des Quellgrads S gegen die Zeit. Für Copolymerhydrogele, bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM ohne (a) und mit (b) Isopolywolframat-Ionen.

Das funktionalisierte Hydrogel in Abbildung 4.2.12b zeigt einen Quellgrad S von 2 g/g nach 24 h bei 20 °C, nach 72 h bei 50 °C ist $S = -0,5$ g/g. Im zweiten Zyklus quillt das Gel nach 72 h bei 20 °C auf 3,5 g/g, schrumpft nach 24 h bei 50 °C aber wieder auf $S = -0,5$ g/g. Durch den Verlauf der Quellungskurve des ersten und zweiten Zyklus erkennt man, dass der Quellvorgang nach 24 bzw. 72 h noch nicht abgeschlossen ist. Trotz der unterschiedlich hohen Quellgrade bei der Quellung schrumpft das Gel in beiden Zyklen auf -0,5 g/g. Das spricht für einen sehr guten Wasserausstoß durch das Tensid im Hydrogel. Auch das unfunktionalisierte Hydrogel zeigt, wie aus dem Verlauf der Quellkurve bei 20 °C in Abbildung 4.2.12a ersichtlich, eine unvollständige Quellung nach 24 Stunden.

4.2.2.3 PHOTOKATALYTISCHE OXIDATION VON ISOPROPANOL

Der Katalysezyklus der photokatalytischen Oxidation von Isopropanol zu Aceton wurde von Teraoka et al. beschrieben.^[129] Durch die Photoanregung des Isopolywolframats wird Isopropanol oxidiert, und der Isopolywolframat-Komplex nimmt zwei Wasserstoffatome des Isopropanols auf (Abb. 4.2.13). Diese werden an den Luftsauerstoff abgegeben. Es entsteht Wasser und der Katalysator wird zurückgewonnen. Während der Reaktion verfärbt sich der angeregte Isopolywolframat-Komplex blau und entfärbt sich nach der Abgabe des Wasserstoffs wieder.^[129]

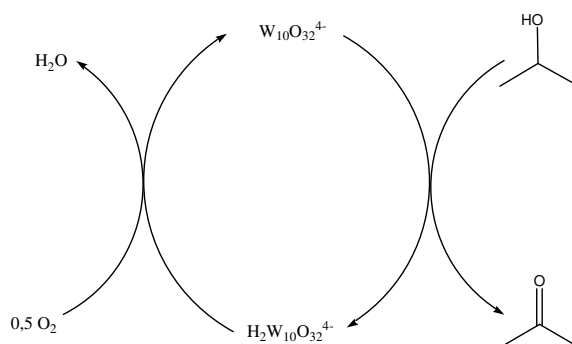


Abbildung 4.2.13: Photokatalysezyklus von der Oxidation von Isopropanol mit einem Isopolywolframat-Anion.^[129]

Die funktionalisierten Copolymerhydrogele mit 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM wurden in einer Quarzglasküvette vorgelegt, die mit Isopropanol aufgefüllt wurde. Die Küvette wurde dann mit Hilfe einer Quecksilberdampflampe bestrahlt. In bestimmten Zeitabständen wurde eine Probe entnommen und UV-spektroskopisch untersucht (Exp. Teil 6.2.8). Abbildung 4.2.14 zeigt ein UV-Spektrum, das während der Photooxidation aufgenommen worden ist. Das Maximum des Absorptionsspektrum von Aceton liegt bei $\lambda = 275 \text{ nm}$, die des Isopolywolframats bei $\lambda = 260$ und 316 nm . Bei der Oxidation wird der Isopolywolframat-Komplex aus dem Gel freigesetzt. Man kann anhand des UV-Spektrums nicht erkennen, ob dabei auch Aceton entstanden ist. Lediglich das blau verfärbte Hydrogel (Abb. 4.2.14), welches auf die erfolgreiche Reduktion des Katalysators zurückzuführen ist, lässt auf eine erfolgreiche Oxidation schließen. Die Freisetzung des Isopolywolframats kann an nicht-elektrostatistisch fixierten Isopolywolframat-Anionen liegen. Die sich in Isopropanol lösen und aus dem Hydrogel herausgewaschen werden.

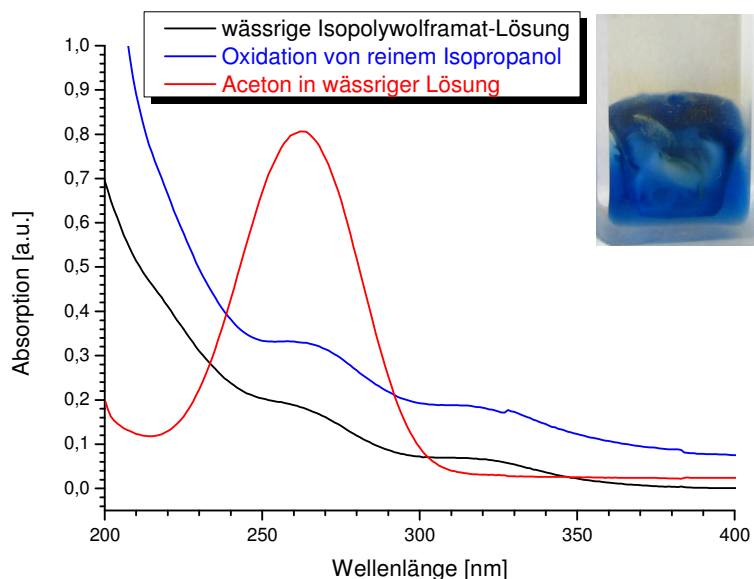


Abbildung 4.2.14: Absorption als Funktion der Wellenlänge der Photooxidation von reinem Isopropanol mit einem funktionalisierten Hydrogel, einer wässrigen Lösung mit Isopolywolframat-Anionen, einer wässrigen Acetonlösung, und eine Abbildung des Hydrogels nach der Oxidation.

Die Freisetzung von Isopolywolframat-Anionen aus Hydrogelen mit den Tensiden MUTMAB und AUTMAB wurde UV-spektroskopisch untersucht. Die Gele wurden wie zuvor das MEDDAB/NIPAM-Gel behandelt. In reinem Wasser zeigte sich keinerlei Freisetzung des Anions. In den weiteren Versuchen wurden daher ausschließlich Hydrogele mit 0,5 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM verwendet. Diese wurden dann in 50 mL eines Isopropanol-Wasser-Gemischs gequollen. Abbildung 4.2.15 zeigt die Freisetzung des Isopolywolframat-Anions bei verschiedenen Wasser-Isopropanol-Verhältnissen. Das Anion wird bei allen Lösungsmittel-Verhältnissen unterschiedlich schnell freigesetzt. Am langsamsten ist die Freisetzung in reinem Isopropanol. Dort beginnt die Freisetzung des Komplexes erst nach einer Stunde.

Die Freisetzungsversuche von Isopolywolframat-Ionen in Wasser-Isopropanol-Gemischen aus Copolymerhydrogelen zeigt, dass die Freisetzung nach kurzer Zeit beendet ist. Die Copolymerhydrogele, die für die Freisetzungsversuche verwendet worden sind, wurden getrocknet und für die Oxidation von Isopropanol zu Aceton präpariert. Die Oxidation wurde UV-spektroskopisch verfolgt, und es zeigte sich, dass Aceton entstanden war. Zudem färbte sich das Hydrogel während der Reaktion blau. Die vorhandenen Isopolywolframat-Ionen im Gel werden nicht weiter freigesetzt, da sich nur ein Maximum bei $\lambda = 275$ nm zeigt, aber kein Maximum bei höheren Wellenlängen (Abb. 4.2.16). Das bedeutet, dass bei dem

Waschvorgang nach der Funktionalisierung nicht alle nicht-elektrostatisch fixierten Ionen aus dem Hydrogel herausgewaschen werden konnten.

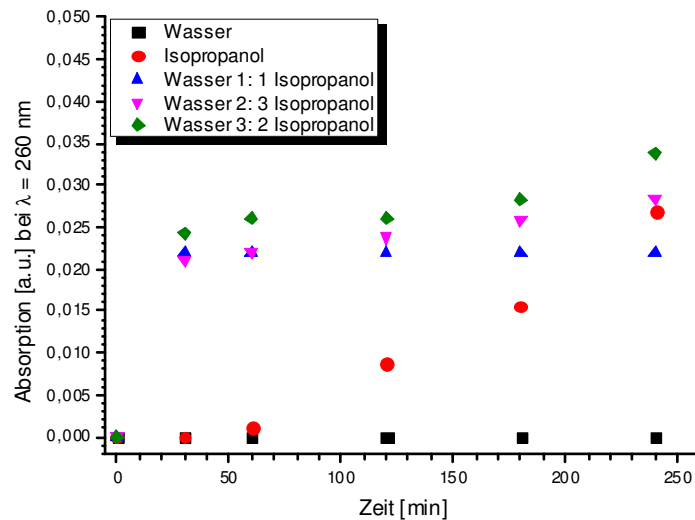


Abbildung 4.2.15: Absorption bei $\lambda = 260$ nm als Funktion der Zeit zur Bestimmung der Freisetzung der Isopolywolframat-Anionen in Wasser-Isopropanol-Gemischen aus einem Copolymerhydrogel bestehend aus 0,5 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM.

Abbildung 4.2.16 zeigt den UV-spektroskopischen Verlauf der Oxidation von Isopropanol und das dazugehörige Zeit-Umsatz-Diagramm. Bei $\lambda = 275$ nm erkennt man das Maximum von Aceton, welches mit der Zeit zunimmt (Abb. 4.2.16a). Bei dieser Reaktion kann man davon ausgehen, dass es sich um eine Reaktion 1. Ordnung handelt, da Isopropanol im Überschuss vorliegt. Berechnet wird die Geschwindigkeitskonstante mit Hilfe der Gleichung 4.2.1.2, wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben. Da bei dieser Katalyse A_0 nicht gegeben war, weil das Aceton-Maximum nicht abnahm, sondern zunahm, erhält man durch die Geradensteigung die Geschwindigkeitskonstante (k) und nicht die negative Geschwindigkeitskonstante ($-k$). Die Geschwindigkeitskonstante für die Oxidation von Isopropanol beträgt hier $0,01 \text{ min}^{-1}$ (Abb. 4.2.16b).

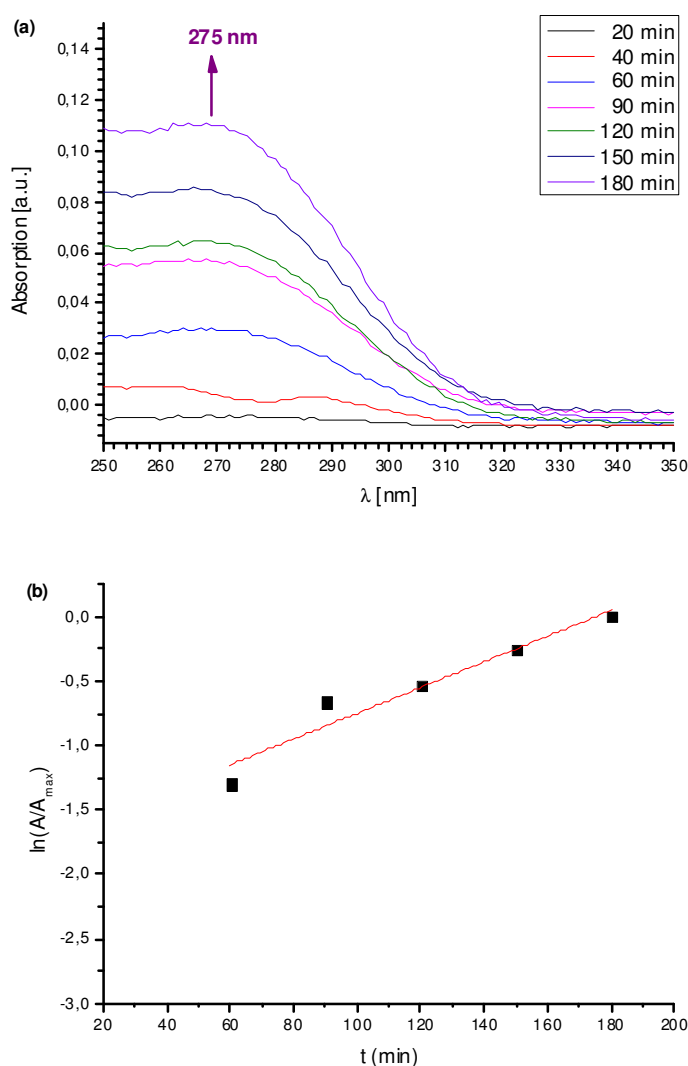


Abbildung 4.2.16: UV-Spektren des Aceton/Isopropanol-Gemischs, aufgenommen nach unterschiedlicher UV-Bestrahlungszeit des Isopolywolframats-haltigen AUTMAB/NIPAM-Copolymerhydrogels, während der Oxidation, die Absorption als Funktion der Wellenlänge (a). Umsatz-Zeit-Diagramm der Oxidation von Isopropanol (b).

In diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, Copolymerhydrogele mit Isopolywolframats-Anionen zu funktionalisieren. Nach der Funktionalisierung erhält man ein trübes, hydrophobes Hydrogel. Die reversiblen Quellmessungen zeigen allerdings, dass das funktionalisierte Gel einen hohen Quellgrad besitzt, was durch einen höheren osmotischen Druck im Gel zustande kommen kann. Dadurch sind die Quellgrade nach 24 Stunden bei 20 °C von einem unfunktionalisierten und funktionalisierten Gel nahezu identisch. Bei den ersten Oxidationsversuchen von Isopropanol zu Aceton wurde der Isopolywolframats-Komplex freigesetzt. Die Freisetzungsversuche haben gezeigt, dass die Freisetzung nicht von der Vernetzungsdichte abhängt, sondern dass nicht-elektrostatisch fixierte komplexe Anionen

durch Isopropanol herausgewaschen werden. Nachdem die Gele in Isopropanol gewaschen wurden, wurde Isopolywolframat nicht mehr freigesetzt. In der weiteren Oxidation von Isopropanol zu Aceton konnte Aceton UV-spektroskopisch nachgewiesen werden. Die Geschwindigkeitskonstante für die Oxidation 1. Ordnung beträgt $0,01 \text{ min}^{-1}$. Eine Temperatursensitivität, wie in Kapitel 4.2 für Pd^0 - oder Pt^0 -funktionalisierte Hydrogele wurde nicht untersucht, da in Isopropanol/Aceton-Gemisch kein temperatursensitives Verhalten der Hydrogele zu erwarten ist.

4.2.2.4 ZERSETZUNG VON METHYLORANGE

In Kapitel 4.4 wurden Copolymerhydrogele, die mit Isopolywolframat-Ionen funktionalisiert waren, erfolgreich zur Oxidation von Isopropanol zu Aceton verwendet. In diesem Kapitel werden die Isopolywolframat-Hydrogele für die Zersetzung von Methylorange, einem bekannten Azofarbstoff und pH-Indikator, verwendet.^[109] Zahlreiche Publikationen berichten über die Zersetzung von Methylorange (Abb. 4.2.17) mit Titandioxid^[117,136,137], Zinkoxid^[116], Eisen^[138], Silber- und Goldnanopartikeln^[139] und Isopolywolframat^[114].

Bei der Zersetzung von Methylorange wird die Stickstoff-Doppelbindung gespalten und es entstehen durch den photokatalysierten Wasserstofftransfer Dimethyl-*p*-phenylendiamin und *p*-Anilinsulfonsäure (Abb. 4.2.17).^[114,138,139]

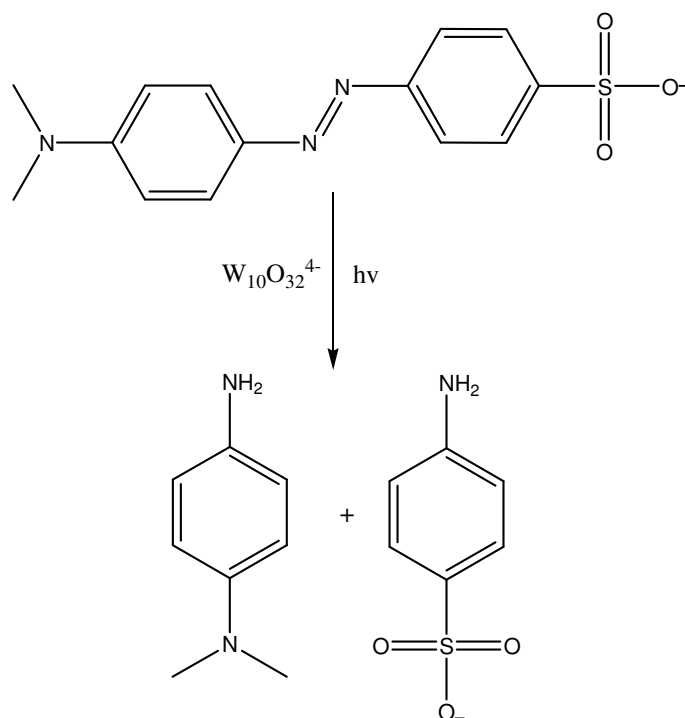


Abbildung 4.2.17: Schematische Darstellung der Zersetzung von Methylorange.

Khennaoui et al. beschrieben in ihrer Publikation den Einfluss des pH-Wertes der Methylorange-Lösung auf dessen Zersetzung. Es wurde gezeigt, dass bei zu hohem oder zu niedrigem pH-Wert die Zersetzung gehemmt ist.^[114] Bolz wies in seiner Bachelorarbeit im Arbeitskreis Tieke die Zersetzung von Methylorange mit Titandioxid-Nanopartikeln in Copolymerhydrogelen nach. Dabei zeigte Bolz eine physikalische Dimerbildung der Methylorange-Anionen bedingt durch die Mizellen. Dieser Effekt konnte im UV-Spektrum durch eine Bandenverbreiterung nachgewiesen werden.^[65] In diesem Versuch wurde dieser Effekt nicht beobachtet, wie man in den Spektren in Abbildung 4.2.18a sehen kann.

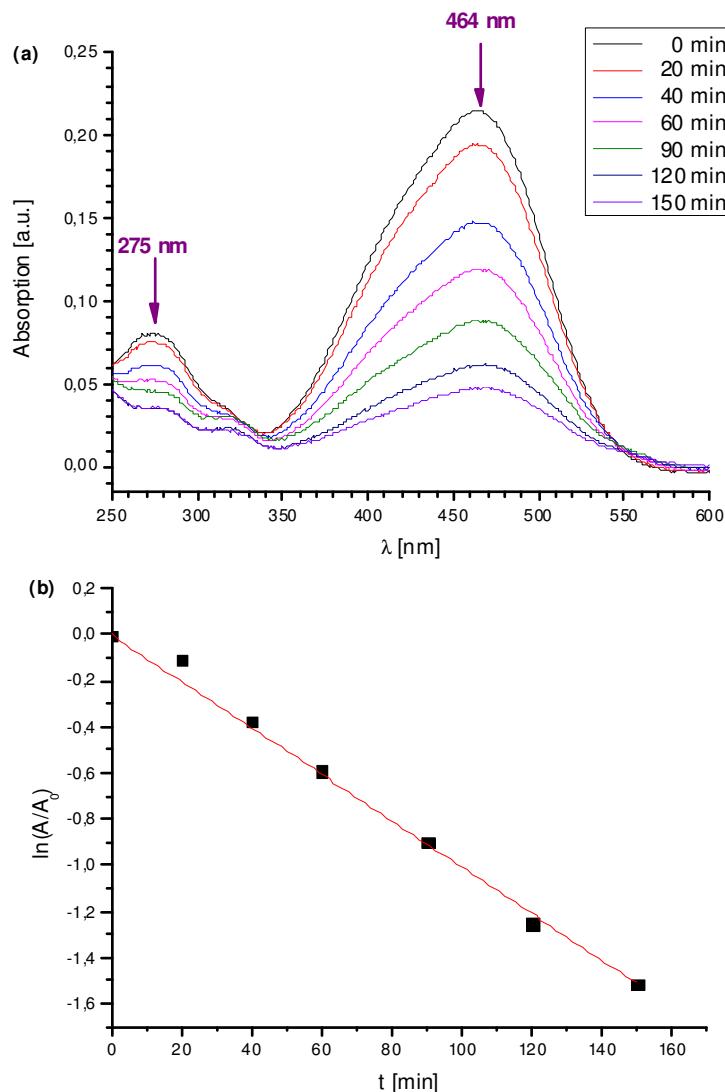


Abbildung 4.2.18: UV-Spektren von Methylorange in wässriger Lösung bei der mit Isopolywolframat-Gelen photokatalytische Zersetzung. Aufgetragen ist die Absorption als Funktion der Wellenlänge (a). Umsatz-Zeit-Diagramm zur Zersetzung von Methylorange(b).

Das funktionalisierte Copolymerhydrogel aus 0,5 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM wurde in einer Quarzglasküvette vorgelegt. Diese wurde mit einer wässrigen Methylorange-Lösung aufgefüllt und mit einer Bestrahlungslampe bestrahlt (s. Exp. Teil 6.2.9). Die Zersetzung wurde UV-spektroskopisch verfolgt. Methylorange zeigt im UV-Spektrum zwei Maxima bei $\lambda = 464$ und 275 nm (Abb. 4.2.18a), die bei der Zersetzung in ihrer Absorption abnehmen. Die Zersetzung von Methylorange folgt einer Reaktion 1. Ordnung und somit lässt sich die Geschwindigkeitskonstante mit der Formel 4.2.2 aus Kapitel 4.2.1.2 berechnen. Abbildung 4.2.18b zeigt das Zeit-Umsatz-Diagramm der Zersetzungsreaktion. Die Geschwindigkeitskonstante k bei Raumtemperatur beträgt $0,1 \text{ min}^{-1}$. Die Zersetzungsreaktion wurde nur bei Raumtemperatur durchgeführt.

Nach der in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Charakterisierung und erfolgreichen Oxidation von Isopropanol mit Isopolywolframat-Hydrogelen aus 0,5 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM, konnte in diesem Kapitel erfolgreich die photokatalytische Zersetzung von Methylorange demonstriert werden.

4.3 COPOLYMERHYDROGELE MIT A-PROLIN ZUR VERWENDUNG IN DER ORGANOKATALYSE

Bei der Organokatalyse handelt es sich um Reaktionen, die durch einen metallfreien Katalysator synthetisiert werden.^[140] Dazu werden oft in der Natur vorkommende Enzyme verwendet. Es gibt auch synthetische organische Verbindungen, die Anwendung finden.^[141] Vor allem die asymmetrische Organokatalyse hat in den letzten Jahren viel Beachtung erfahren, da mit ihr wertvolle Bausteine für Naturstoffsynthesen und biologisch aktive Substanzen hergestellt werden können.^[47,89,140–151] Enantioselektive Aldol-^[89,140,143,149,152–155], Michael-^[140,141] und Mannich-^[140,141,149,150,154–158] Reaktionen, aber auch Cycloadditionen^[140,141], Reduktionen^[140,141] und Oxidationen^[140,141] konnten erfolgreich mit metallfreien Katalysatoren durchgeführt werden.

In diesem Projekt soll versucht werden enantioselektive Aldol- und Mannich-Reaktionen in Hydrogelen durchzuführen. Diese beiden Reaktionen sind Standardreaktionen in der organischen Chemie und werden meistens mit Metallsalzen^[120,159,160], Organometall-Komplexen^[118,144,159,161] oder verschiedenen organischen Substanzen^[147,149,150,152–158,162–166] katalysiert. Besonders hervorzuheben ist hier die enantioselektive Katalyse der Aldol-, Mannich- und Michael-Reaktion mit *L*-Prolin.^[47,89,142,149,150,153,156,158,162,163,165] Von einer Organokatalyse mit *L*-Prolin, das in einem Hydrogel gebunden ist, kann man erhoffen, dass trotz des Polymernetzwerks die Reaktion enantioselektiv durchgeführt werden kann. Zusätzlich stellt das organokatalytische Hydrogel einen wiederverwertbaren Katalysator dar, den man in Wasser und organischen Lösungsmitteln waschen und danach erneut einsetzen kann.

Im ersten Schritt wurde ein polymerisierbares Prolin-Derivat synthetisiert, welches im nächsten Schritt in einer Monomerlösung mit NIPAM und einem nichtionischen Tensid, PEO-R-MA-40, terpolymerisiert werden konnte. In der Literatur sind verschiedene Wege bekannt, um (2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidin-2-carbonsäure (A-Prolin) zu synthetisieren.^[142,167–177] Der geläufigste Syntheseweg verwendet eine Schutzgruppe am Amin des *trans*-4-Hydroxy-*L*-prolins (Abb. 4.3.1a), bevor die Acryl- oder Methacrylgruppe an das Molekül addiert wird^[168–173]. Kristensen et al. beschreibt die direkte Synthese des A-Prolins (Abb. 4.6.1b).^[174,175]

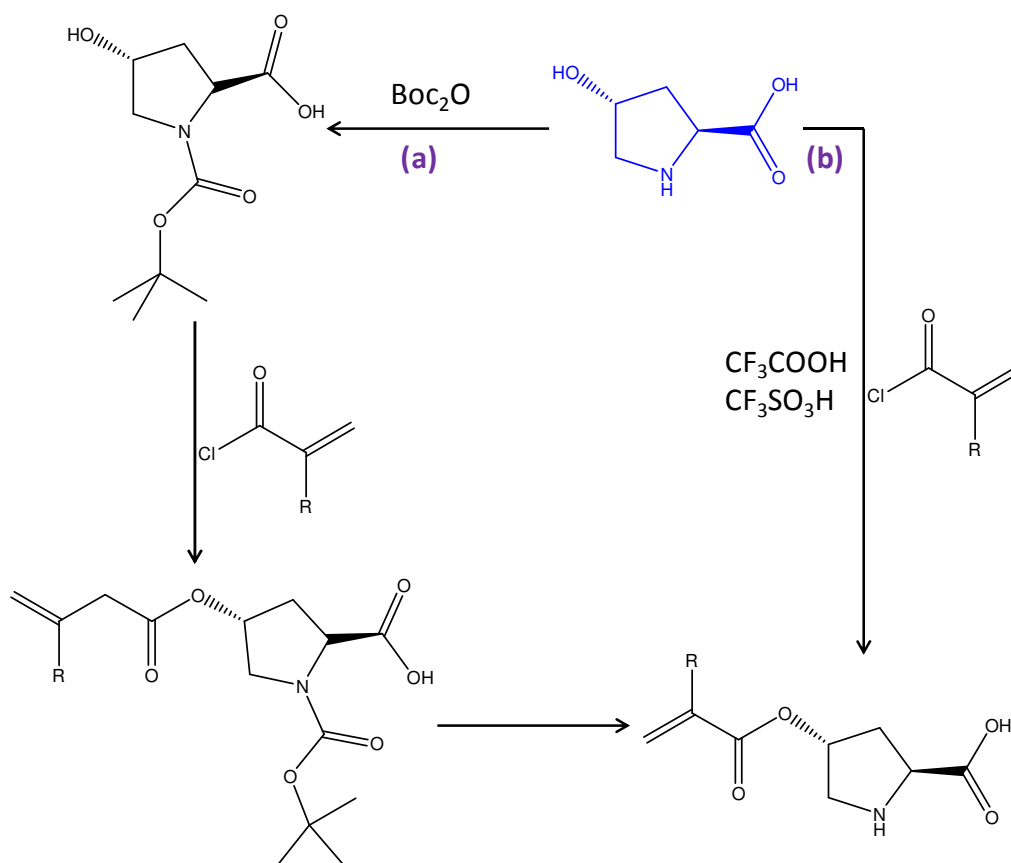


Abbildung 4.3.1: Schematische Darstellung der Synthese von A-Prolin über zwei verschiedene Synthesewege.

In dieser Arbeit wurde die direkte Synthese von A-Prolin erfolgreich durchgeführt (Exp. Teil 6.2.5). In der Literatur sind schon Arbeiten bekannt, die sich mit der Charakterisierung von Polymeren beschäftigen, die aus einem Prolin-Derivat und anderen Comonomeren bestehen.^[167,178–181] Für diese Arbeit sind besonders Publikationen wichtig, die sich mit NIPAM^[181,182] oder auch Polyethylenoxid-Derivaten^[178,179] beschäftigt haben. Hydrogele bestehend aus NIPAM und einem Prolin-Derivat zeigen eine Verschiebung der Phasenübergangstemperatur zu höheren Werten. Bei einer Erniedrigung des pH-Wertes zeigt sich auch eine Erniedrigung der Phasenübergangstemperatur. Dieser Effekt kann durch vermehrte Wasserstoffbrückenbindungen zwischen NIPAM und dem eingesetzten Prolin-Derivat zustande kommen.^[181,182] Polyethylenoxid-Derivate und Prolin-Derivate zeigten in einem Polymernetzwerk repulsive Wechselwirkungen und einen sterischen Effekt wegen der Kopfgruppe eines Polyethylenoxid-Tensids.^[178,179] In dieser Arbeit wurden Co- und Terpolymerhydrogele bestehend aus NIPAM, A-Prolin und einem nichtionischen Tensid, PEO-R-MA-40, hergestellt. Vor der eigentlichen Organokatalyse wurden die hergestellten Co- und Terpolymerhydrogele charakterisiert.

4.3.1 CHARAKTERISIERUNG DER CO- UND TERPOLYMERHYDROGELE MIT A-PROLIN

Vor der Polymerisation wurden Phasendiagramme der NIPAM/A-Prolin/Wasser- und NIPAM/PEO-R-MA-40/Wasser+A-Prolin-Systeme erstellt, um sicherzustellen, dass nach der Polymerisation homogene Co- und Terpolymerhydrogele erhalten werden (Abb. 4.3.2). Für das ternäre Phasendiagramm (Abb. 4.3.2a) wurden wässrige Monomerlösungen mit 1 bis 20 Gew.-% A-Prolin hergestellt und anschließend mit NIPAM versetzt, bis eine Trübung auftrat (s. Exp. Teil 6.3.3). Das Phasendiagramm zeigt eine minimale Änderung der Löslichkeit von NIPAM. Die Löslichkeit von NIPAM in Milli-Q-Wasser beträgt 22,4%, der Bereich in dem erstellten Phasendiagramm liegt zwischen 21,2 bis 22,6%. Die Abweichung der NIPAM-Löslichkeit ist minimal, daher ist davon auszugehen, dass die beiden Monomere, NIPAM und A-Prolin, in einer wässrigen Lösung separat vorliegen und nicht miteinander wechselwirken. Für das quaternäre Phasendiagramm (Abb. 4.3.2b) wurden wässrige Monomerlösungen mit 1 bis 20 Gew.-% PEO-R-MA-40 und jeweils 10 Gew.-% A-Prolin angesetzt. Diese wurden, wie bei dem ternären Phasendiagramm anschließend auch, mit NIPAM versetzt, bis eine Trübung auftrat. Die Löslichkeit von NIPAM steigt mit steigendem Tensidgehalt von 23,7 auf 32,8% in der wässrigen Lösung an. Frühere Arbeiten von Friedrich et al. zeigten ein ternäres Phasendiagramm eines NIPAM/PEO-R-MA-40/Wasser-Systems, bei dem die Monomere nicht miteinander wechselwirken und die Tensidmizellen und das NIPAM-Monomer separat in der Lösung vorliegen.^[38] Ausgehend von der Löslichkeit von NIPAM in reinem Milli-Q-Wasser (22,4%) liegt hier bereits eine Steigerung von 10% vor. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wodurch diese Steigerung zustande kommen kann. Es ist nicht geklärt, ob das Monomer A-Prolin in wässrigen Lösungen Aggregate bildet, oder ob sich NIPAM in Mizellen, unter diesen Bedingungen, anlagern kann. Um die Möglichkeiten genauer abzuklären, müssten Lichtstreuungsmessungen der Mizellengröße in der Lösung vor und nach der Zugabe von NIPAM durchgeführt werden.

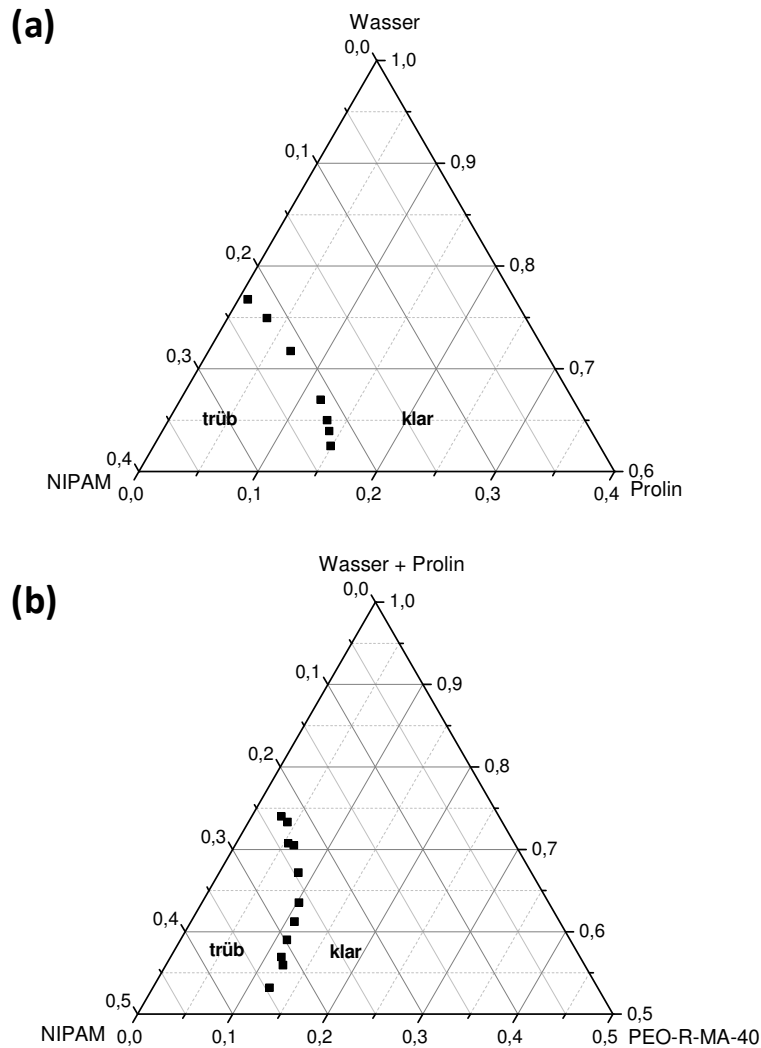


Abbildung 4.3.2: Partielle Phasendiagramme der NIPAM/A-Prolin/Wasser- (a) und NIPAM/PEO-R-MA-40/Wasser+A-Prolin-Systeme (b).

Die Co- und Terpolymerhydrogele wurden mit Hilfe von γ -Bestrahlung polymerisiert (s. Exp. Teil 6.3.4) und es wurden klare, braun-rot-gefärbte Gele erhalten (Abb. 4.3.3). Die braun-rote Verfärbung ist auf das A-Prolin im Hydrogel zurückzuführen.



Abbildung 4.3.3: Photographie eines Copolymerhydrogels bestehend aus 0,5 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM.

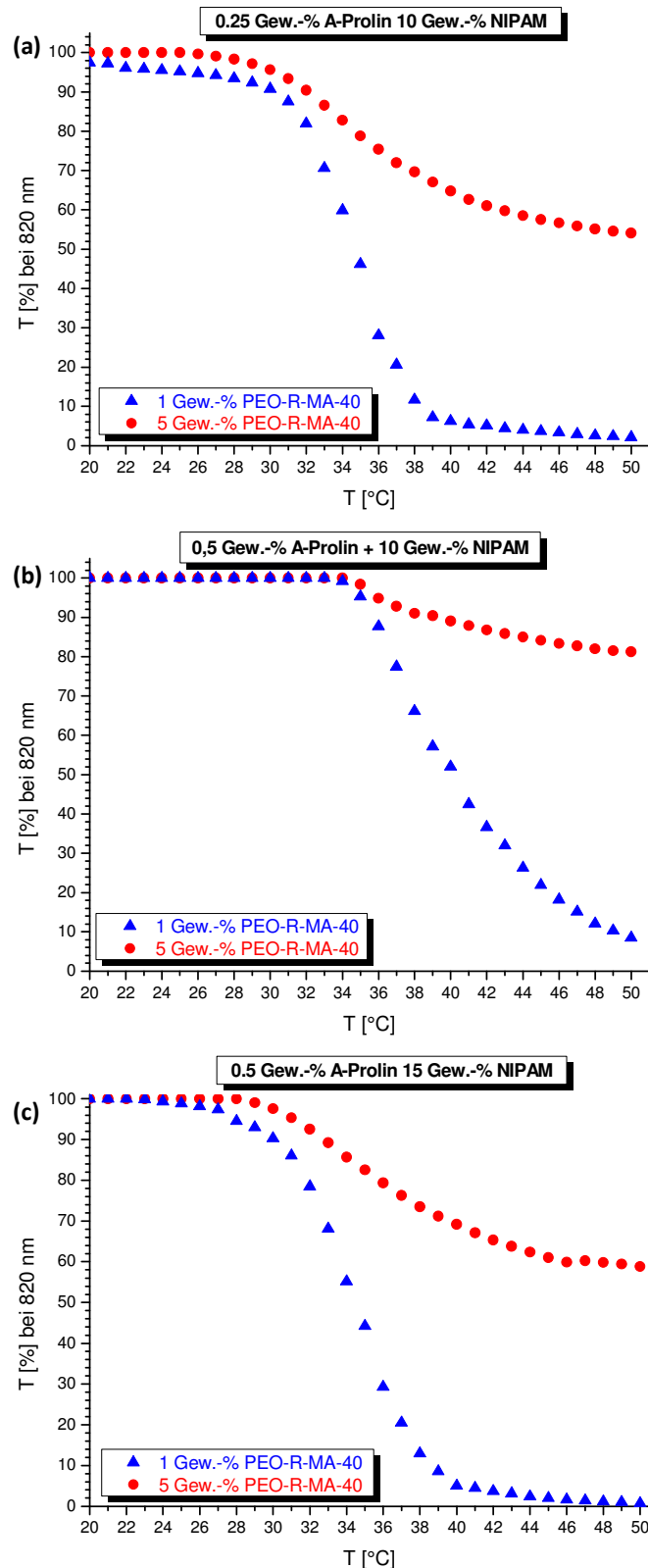


Abbildung 4.3.4: Auftragung der Transmission bei 820 nm gegen die Temperatur von Terpolymerhydrogelen mit jeweils 1 oder 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 und 0,25 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM (a), 0,5 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM (b) oder 0,5 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM (c).

Nach der Herstellung der Gele wurde der Phasenübergang UV-spektroskopisch ermittelt. Dabei wurde die Transmission bei 820 nm als Funktion der Temperatur gemessen. Abbildung 4.3.4 zeigt die Transmissionsmessungen von Terpolymerhydrogelen in Abhängigkeit vom Tensidgehalt. In Abbildung 4.3.4a ist zunächst eine geringe Konzentration an NIPAM (10 Gew.-%) und A-Prolin (0,25 Gew.-%) in den verwendeten Terpolymergelen dargestellt. Die Tensidkonzentration der Gele variiert dabei zwischen 1 und 5 Gew.-%. Die Messungen der beiden Gele zeigen einen Trübungsanfang bei 29 °C. Die Messungen des Gels mit 1 Gew.-% Tensid zeigen im Vergleich zu einem tensidfreien Copolymerhydrogel einen verbreiterten Phasenübergang. Dabei liegt diejenige Temperatur, bei der die Transmission 40% ist, bei 35 °C. Erhöht man den Tensidgehalt von 1 auf 5 Gew.-%, ändert sich der Verlauf des Phasenüberganges erheblich. Bei einer Temperatur von 50 °C ist immer noch eine Transmission von 58% vorhanden. Außerdem nimmt die Transmission im Bereich von 32 bis 42 °C schneller ab, danach ist die Abnahme eher gering. In früheren Messungen konnte von Friedrich et al. gezeigt werden, dass sich der Temperaturbereich des Phasenübergangs durch das hydrophile Tensid stark verbreitert. Aber selbst bei einem Copolymerhydrogel mit 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 und 10 Gew.-% NIPAM liegt eine Transmission von 40% vor, wenn die Temperatur bei 41 °C liegt.^[38] Die zusätzliche Zunahme der Hydrophilie des Netzwerks kann von der Hydrophilie des A-Prolins oder von den repulsiven Wechselwirkungen zwischen dem nichtionischen Tensid und A-Prolin stammen.

In der nächsten Abbildung (4.3.4b) ist die Gelzusammensetzung, bis auf den A-Prolin-Gehalt beibehalten. Dieser wurde von 0,25 auf 0,5 Gew.-% verdoppelt. Durch diese Steigerung verschieben sich sowohl die Temperatur, bei der die Trübung einsetzt, als auch die Temperaturen, bei denen die Transmission 40% ist, zu höheren Werten. Der Trübungsbeginn beider Hydrogele beträgt hier 35 °C und die Temperatur, bei der die Transmission 40% ist, beträgt für das Terpolymerhydrogel mit 1 Gew.-% Tensid 41 °C. Das Terpolymergel mit 5 Gew.-% Tensid zeigt bei 50 °C eine Transmission von 81%. Bei diesem Terpolymerhydrogel können beim Phasenübergang keine zwei Phasen beobachtet werden, wie es in Abbildung 4.3.4a der Fall war. Die Transmission nimmt hier langsam aber stetig ab. Dieses Verhalten spricht für die vorher erwähnten repulsiven Wechselwirkungen zwischen dem Tensid und A-Prolin, aber auch für die Steigerung der Hydrophilie des Netzwerks. Abbildung 4.3.4c zeigt die Phasenübergänge der Terpolymerhydrogele bestehend aus 0,5 Gew.-% A-Prolin, 15 Gew.-% NIPAM und unterschiedlichem Tensidgehalt. Durch die Steigerung des NIPAM-Gehalts von 10 auf 15 Gew.-% ist der Verlauf der Phasenübergänge ähnlich dem aus Abbildung 4.6.4a, wo sowohl ein geringerer NIPAM- als auch ein geringerer

A-Prolin-Gehalt verwendet wurden. Die Trübungstemperatur, bei der die Abnahme der Transmission eintritt, liegt hier zwischen 26 °C für das Gel mit 1 Gew.-% und 29 °C für das Gel mit 5 Gew.-% Tensid. Durch den höheren NIPAM-Gehalt wird die Hydrophobie im Netzwerk gesteigert und das Gel zeigt einen schmalere Phasenübergang als die Gele in Abbildung 4.3.4b.

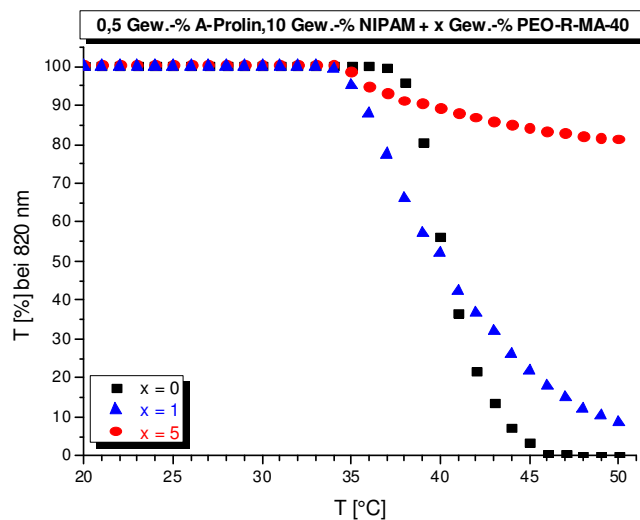


Abbildung 4.3.5: Auftragung der Transmission ($\lambda = 800 \text{ nm}$) gegen die Temperatur von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% A-Prolin, 10 Gew.-% NIPAM und x Gew.-% PEO-R-MA-40.

Abbildung 4.3.5 zeigt Messungen der Transmission von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% A-Prolin, 10 Gew.-% NIPAM und 0, 1 oder 5 Gew.-% Tensid. Die Phasenübergänge der Terpolymere wurden oben schon besprochen. Die Terpolymere wurden hier zum Vergleich für ein Copolymerhydrogel ohne Tensid herangezogen. Auffällig ist, dass die Trübung für ein Copolymergel erst bei 37 °C eintritt, also 2 °C höher als bei den Terpolymeren. Zudem zeigt das Copolymerhydrogel einen schmalen Temperaturbereich des Phasenübergangs als die Terpolymergele. Dadurch wird der Einfluss des Tensids auf das Hydrogel gut erkennbar. Es wäre möglich, dass sich zwischen A-Prolin und NIPAM Wasserstoffbrückenbindungen bilden können, die so zu einer frühen Trübung führen. Dieser Effekt konkurriert aber stark mit der Hydrophobie des Netzwerks bei niedrigen Temperaturen und der Hydrophobie des Tensids und des A-Prolins selbst. Die Transmissionsmessungen der Gele mit 0,25 Gew.-% A-Prolin, 15 Gew.-% NIPAM und 1 bis 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 befinden sich im Anhang (Abbildung A7).

Im nächsten Schritt wurde das reversible Quellen und Schrumpfen der Gele bei 20 bzw. 50 °C in Milli-Q-Wasser untersucht, da die Gele nach der Katalyse-Reaktion gewaschen und erneut zur Katalyse eingesetzt werden sollen. Abbildung 4.3.6 zeigt das reversible Quellverhalten von Copolymerhydrogelen mit unterschiedlichem NIPAM- und A-Prolin-Gehalt. Hydrogele, die aus 0,25 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM bestehen (Abb. 4.3.6a) zeigen nach 24 Stunden einen Quellgrad von 0,53 g/g bei 20 °C. Nach dem Quellvorgang bei 20 °C wurde das Gel bei 50 °C geschrumpft, wobei es sowohl im ersten als auch im zweiten Quellzyklus jeweils einen Quellgrad von 0,16 g/g zeigt. Der Quellgrad bei den reversiblen Quellmessungen ist bei dieser Gelzusammensetzung sehr gering. Auf der einen Seite ist die Hydrophilie des Netzwerks durch den A-Prolin-Anteil erhöht, auf der anderen Seite bilden reine NIPAM-Hydrogele eine hydrophobe Außenhaut aus, wodurch die Wasserabgabe minimiert wird.^[14] Wird der A-Prolin-Gehalt im Gel, von 0,25 auf 0,5 Gew.-% verdoppelt (Abb. 4.3.6b), so ändert sich auch das Quellverhalten erheblich. Der Quellgrad nach den Quellvorgängen ist nach 24 Stunden bei 20 °C ungefähr gleich, aber der Schrumpfvorgang ist bei einem höheren A-Prolin-Gehalt ausgeprägter. Dabei schrumpft das Copolymerhydrogel nach 24 Stunden bei 50 °C auf einen Quellgrad von -0,71 g/g. Hier wird der Effekt der hydrophoben Außenhaut deutlich. Je höher der A-Prolin-Gehalt, desto hydrophiler ist das Netzwerk. Durch diese gesteigerte Hydrophilie kann das Wasser aus dem Gel besser austreten. Abbildung 4.3.6 c zeigt die reversiblen Quellmessungen eines Copolymerhydrogels bestehend aus 0,5 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM, d.h. der NIPAM-Gehalt ist im Gegensatz zu der vorherigen Messung erhöht. Durch die Erhöhung des NIPAM-Gehalts, wird auch der hydrophobe Charakter des Netzwerks erhöht. Daher zeigt das Copolymergel beim Schrumpfvorgang nach 24 Stunden bei 50 °C einen höheren Quellgrad von -0,29 g/g.

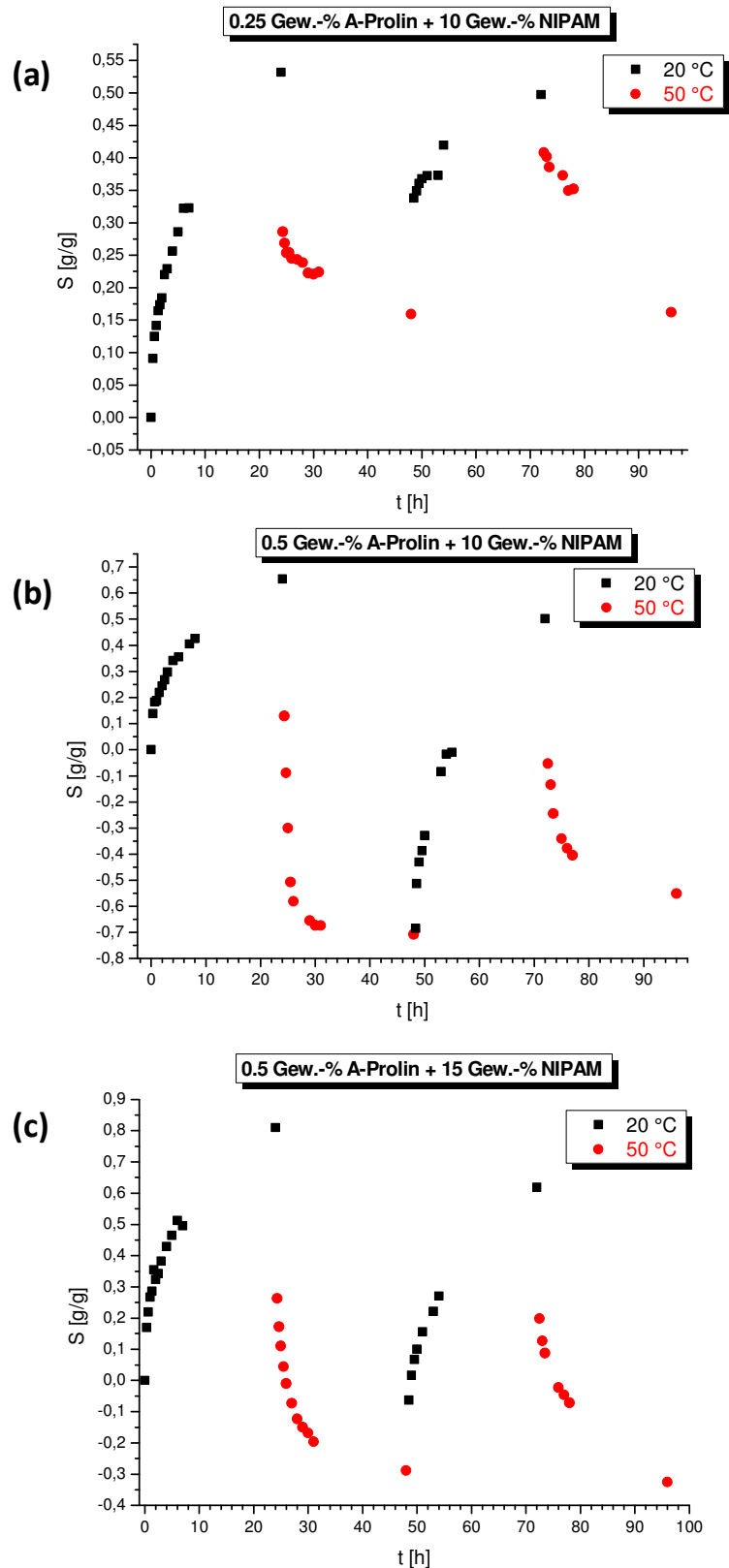


Abbildung 4.3.6: Reversible Quellmessungen bei 20 und 50 °C. Auftragung des Quellgrads gegen die Zeit von Copolymerhydrogelen bestehend aus 0,25 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM (a), 0,5 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM (b) oder 0,5 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM (c).

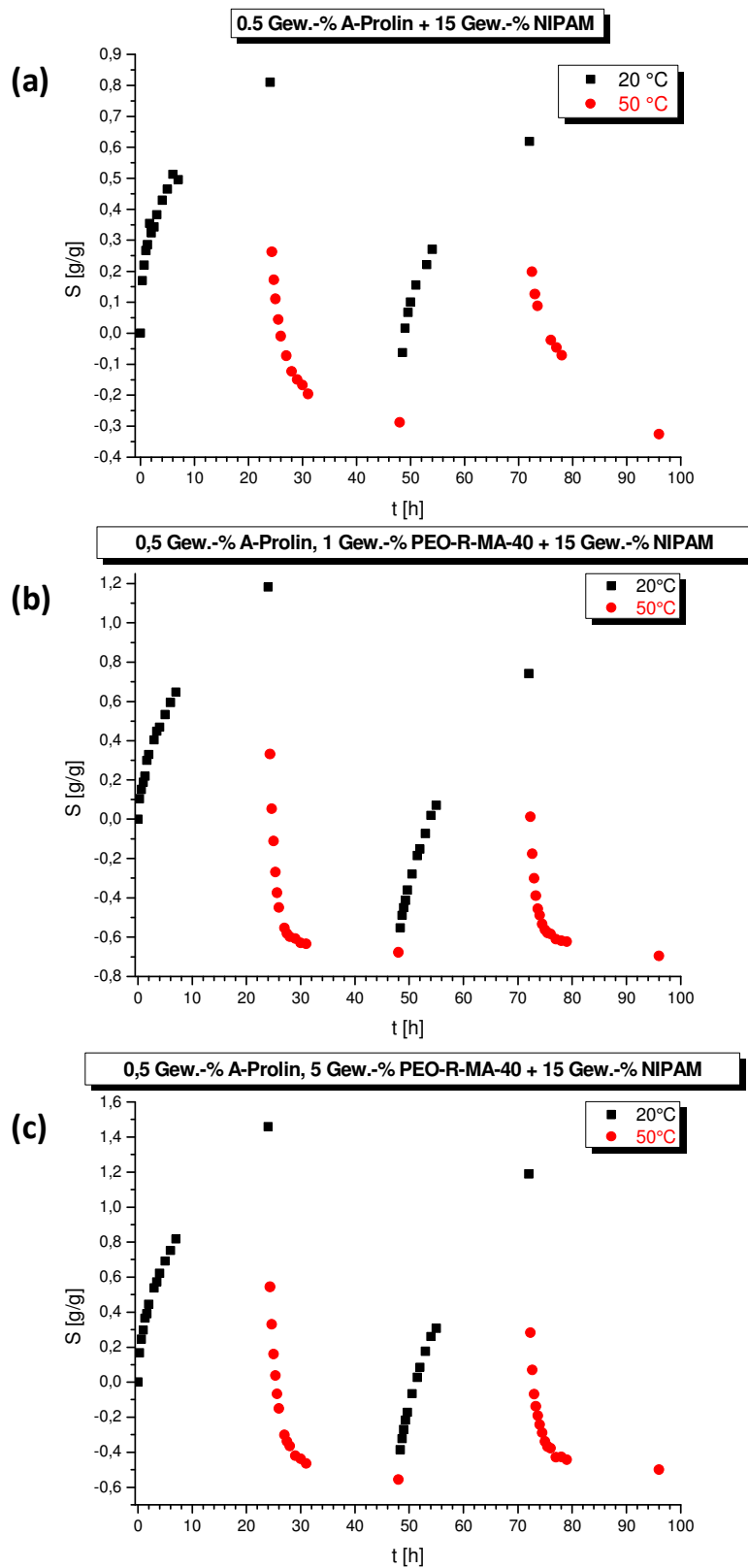


Abbildung 4.3.7: Reversible Quellmessungen bei 20 und 50 °C. Auftragung des Quellgrads gegen die Zeit von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus jeweils 0,5 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM ohne Tensid (a), mit 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 (b) oder 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (c).

Abbildung 4.3.7 zeigt die Ergebnisse der reversiblen Quellmessungen von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus je 0,5 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM ohne und mit nichtionischem Tensid. Diese Messungen sollen den Einfluss des Tensids auf das Quellverhalten zeigen. Das tensidfreie Copolymerhydrogel (Abb. 4.3.7a) zeigt bei 20 °C einen Quellgrad von 0,8 g/g und bei 50 °C einen Quellgrad von -0,29 g/g nach jeweils 24 Stunden. Ist das nichtionische Tensid PEO-R-MA-40 copolymerisiert, dann steigt die Hydrophilie des Netzwerks an. Dieses macht sich auch in den Quellmessungen bemerkbar. Das Terpolymerhydrogel mit 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 (Abb. 4.3.7b) zeigt nun einen Quellgrad von 1,18 g/g bei 20 °C und -0,67 g/g bei 50 °C jeweils nach 24 Stunden. Das Terpolymergel zeigt trotz der erhöhten Hydrophilie bei 50 °C einen geringeren Quellgrad. Durch das Tensid bilden sich während des Schrumpfprozesses Wasserkanäle, aus denen das Wasser herausgespült werden kann.^[14,38] Wird der Tensidgehalt von 1 auf 5 Gew.-% erhöht (Abb. 4.3.7c), erreicht das Terpolymerhydrogel einen Quellgrad von 1,45 g/g bei 20 °C und -0,55 g/g bei 50 °C jeweils nach 24 Stunden. Der Schrumpfvorgang zeigt hier wegen der höheren Hydrophilie des Gels einen höheren Quellgrad, als dies bei einem Terpolymergel mit weniger einpolymerisierten Tensidgehalt der Fall ist. Das nichtionische Tensid beeinflusst also nicht nur die Abgabe des Wassers durch die Wasserkanäle, sondern auch die Menge. Diese beiden Prozesse stehen beim Schrumpfen in Konkurrenz zueinander. Die Ergebnisse der reversiblen Quellmessungen weiterer Co- und Terpolymerhydrogele mit A-Prolin sind im Anhang, Abbildung A8–A10, zu finden.

Das temperatursensitive Verhalten der Co- und Terpolymerhydrogele wurde anhand von Quellmessungen bei verschiedenen Temperaturen genauer studiert. Abbildung 4.3.8 zeigt die Quellversuche unterschiedlicher Copolymergele, gemessen bei 20, 30, 40 oder 50 °C (Exp. Teil 6.3.6). Der Einfluss von NIPAM macht sich bei diesen Messungen hinsichtlich der Steigerung der Hydrophobie des Netzwerks bei steigender Temperatur bemerkbar. Das Copolymerhydrogel, bestehend aus 0,5 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM (Abb. 4.6.8a) zeigt nach sieben Stunden, trotz des hohen A-Prolin-Gehalts, eine klare Steigerung der Hydrophobie mit steigender Temperatur. Nimmt der NIPAM-Gehalt von 10 auf 15 Gew.-% zu (Abb. 4.3.8b), wird beim Schrumpfen des Gels deutlich, dass das NIPAM eine hydrophobe Außenhaut bei Temperaturen über ca. 32 °C bildet. Bei 40 und 50 °C schrumpft das Gel auf $S = -0,45$ bis $-0,49$ g/g, das Gel mit einem niedrigeren NIPAM-Gehalt erreicht bei 50 °C einen Quellgrad von $-0,67$ g/g. Das Copolymerhydrogel kann durch die gesteigerte Hydrophilie im Netzwerk mehr Wasser ausstoßen. Bei einem höheren NIPAM-Gehalt ist der hydrophobe Effekt, der Bildung der Außenhaut viel dominanter und der Quellgrad nimmt beim

Schrumpfen weniger ab. Erniedrigt man nun den A-Prolin-Gehalt von 0,5 auf 0,25 Gew.-% bei einem gleichbleibenden NIPAM-Gehalt von 15 Gew.-% (Abb. 4.3.8c), wird die Bildung der hydrophoben Außenhaut verstärkt. Das Hydrogel schrumpft bei 40 °C nur noch auf einen Wert von $S = -0,31$ g/g.

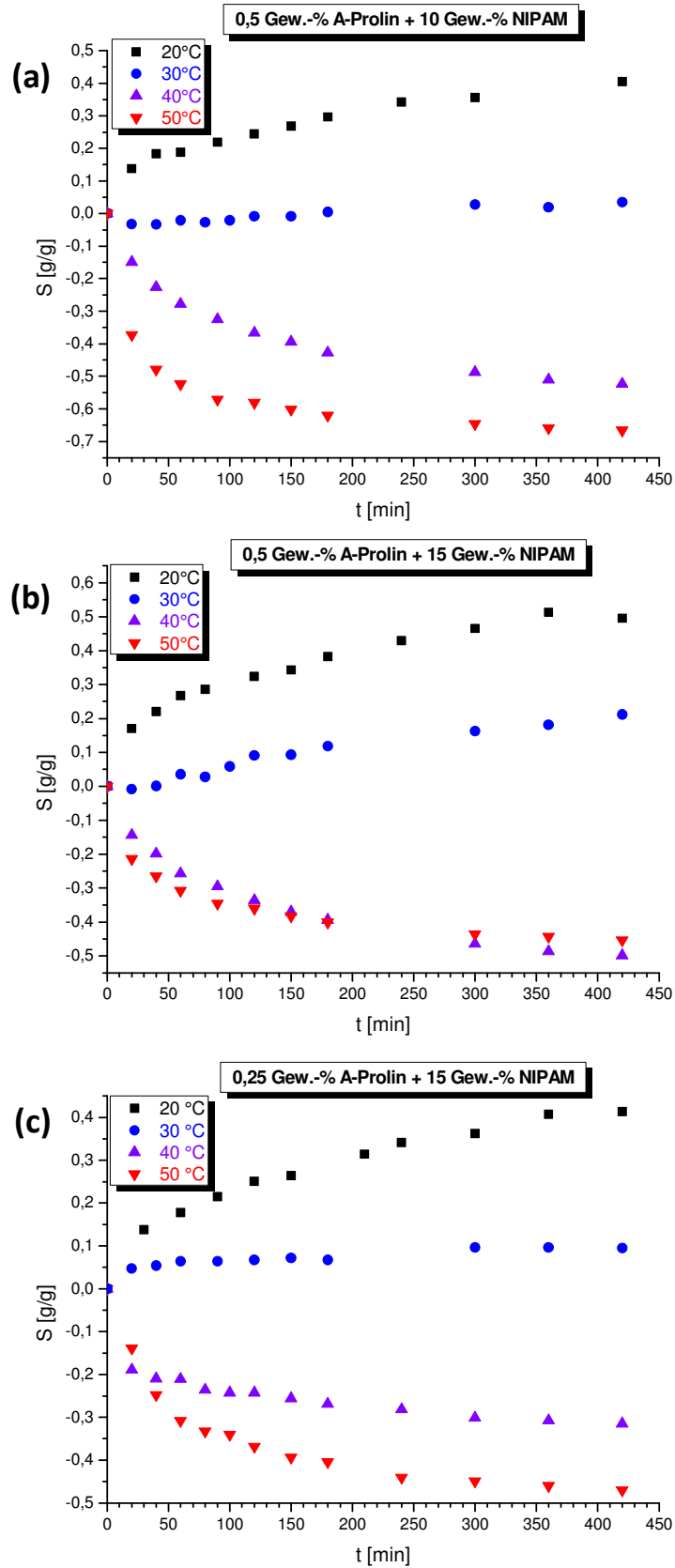


Abbildung 4.3.8: Auftragung des Quellgrads gegen die Zeit von Copolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM (a), 0,5 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM (b) oder 0,25 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM (c) bei 20, 30, 40 oder 50 °C.

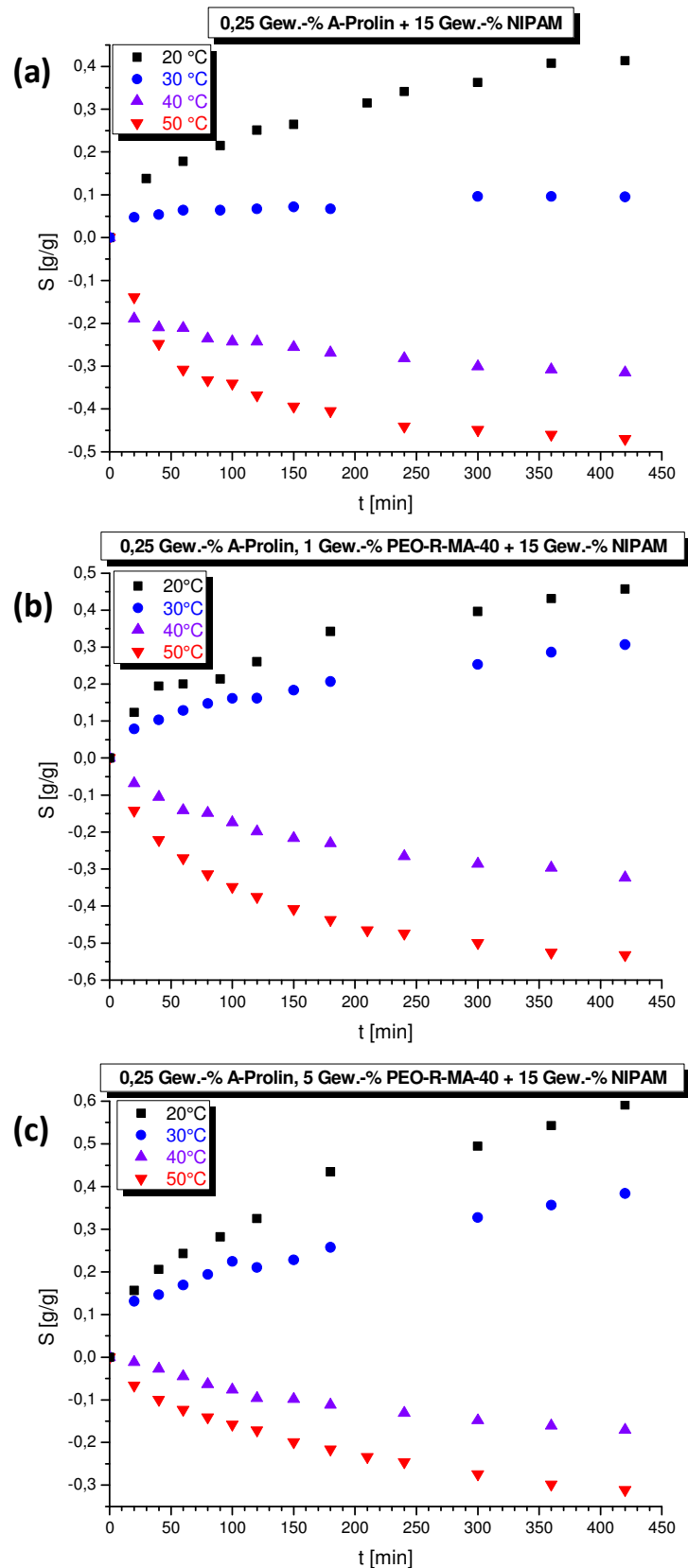


Abbildung 4.3.9: Auftragung des Quellgrads gegen die Zeit Copolymerhydrogelen bestehend aus 0,25 Gew.-% A-Prolin, 15 Gew.-% NIPAM ohne (a), mit 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 (b) oder 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (c) bei 20, 30, 40 oder 50 °C.

In Abbildung 4.3.9 wird der Zusammenhang zwischen dem Tensidgehalt und dem temperatursensitiven Quellen verdeutlicht. Es werden eine Gelzusammensetzung von 0,25 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM ohne (Abb. 4.3.9a), mit 1 (Abb. 4.3.9b) und 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (Abb. 4.3.9c) miteinander verglichen. Nach jeweils 7 Stunden Quellen bei 20 und 30 °C zeigt sich der Einfluss des nichtionischen Tensids deutlich. Ohne Tensid liegt der Quellgrad bei 20 °C bei 0,41 g/g und bei 30 °C bei 0,09 g/g. Wird nun ein Hydrogel mit 1 Gew.-% eines nichtionischen Tensids hergestellt, so ändert sich der Quellgrad bei 20 °C auf 0,46 g/g und bei 30 °C auf 0,31 g/g jeweils nach 7 Stunden. Der höhere Quellgrad hängt mit der erhöhten Hydrophilie aufgrund des nichtionischen Tensids zusammen. Dazu kommt auch, dass das Wasser wegen des Tensids besser in das Gel hineindiffundieren kann. Nach 7 Stunden bei höheren Temperaturen (40 und 50 °C) erkennt man am Quellgrad, dass die Bildung der hydrophoben Außenhaut wegen des Tensids im Gel abnimmt. Der Quellgrad liegt bei einem Gel ohne Tensid (Abb. 4.3.9a) bei -0,47 g/g und mit 1 Gew.-% Tensid (Abb. 4.3.9b) bei -0,53 g/g, jeweils nach 7 Stunden bei 50 °C. Die Tensidmizellen bilden bei hohen Temperaturen Agglomerate im Gel, wodurch das Wasser besser aus dem Gel austreten kann.^[9,14,15,38,39,41,42] Wird der Tensidgehalt weiter auf 5 Gew.-% erhöht (Abb. 4.3.9c), steigt der Quellgrad bei 20 und 30 °C weiter auf 0,59 g/g (20 °C) bzw. 0,38 g/g (30 °C) an. Jedoch liegt der Quellgrad bei 40 und 50 °C höher als zuvor (-0,17 g/g bei 40 °C und -0,31 g/g bei 50 °C). Dieser Effekt kann auf der einen Seite an der Netzwerkdichte liegen, auf der anderen Seite wurde gezeigt, dass Polyethylenoxid und Prolin-Derivate repulsive Wechselwirkungen zeigen.^[178,179] Der Effekt macht sich bei einem Gel mit 1 Gew.-% Tensid und 0,25 Gew.-% A-Prolin nicht bemerkbar. Aber die Wahrscheinlichkeit ist bei 5 Gew.-% Tensid höher, dass A-Prolin und Tensid in der näheren Umgebung miteinander wechselwirken können als bei 1 Gew.-% Tensid. Weitere Quellmessungen in Abhängigkeit von der Temperatur sind im Anhang zu finden (Abbildung A11-A13).

Die Transmissionsmessungen zeigen, dass das einpolymerisierte A-Prolin einen großen Einfluss auf die Hydrophilie und den Phasenübergang des Netzwerks von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus NIPAM und einem nichtionischen Tensid hat. Dabei wird der Phasenübergang mit steigendem A-Prolin-Gehalt zu höheren Temperaturen verschoben. Dieses Phänomen verstärkt sich bei den Terpolymerhydrogelen durch das nichtionische Tensid PEO-R-MA-40. Es ist bekannt, dass Polyethylenoxid-Derivate und Prolin-Derivate repulsiv miteinander wechselwirken.^[178,179] Diese repulsiven Wechselwirkungen konkurrieren mit steigendem Tensid-Gehalt mit der Hydrophobie des NIPAM-Netzwerks. Die Quellmessungen ergaben, dass sowohl die Co- als auch die

Terpolymergele ein reversibles Quellverhalten als auch eine starke Abhängigkeit vom A-Prolin- und Tensidgehalt aufweisen. Beide Substanzen erhöhen die Hydrophilie des Netzwerks, was sich im Quellgrad widerspiegelt. Die temperaturabhängigen Quellmessungen zeigen deutlich, dass sich mit steigender Temperatur auch die Hydrophilie des Netzwerks der Co- und Terpolymergele ändert. Die Gele werden hydrophober und der Quellgrad wird mit steigender Temperatur nach 7 Stunden auch geringer. Der Einfluss des Tensidgehalts auf das Quellverhalten zeigt, dass bei 5 Gew.-% Tensid die repulsiven Wechselwirkungen mit A-Prolin zunehmen. Dadurch erhält man höhere Quellgrade bei höheren Temperaturen.

4.3.2 ORGANOKATALYSE DURCH CO- UND TERPOLYMERHYDROGELE MIT A-PROLIN

Vor den Katalysereaktionen wurde das Quellverhalten von getrockneten Co- und Terpolymerhydrogelen, bestehend aus A-Prolin, PEO-R-MA-40 und NIPAM in DMSO charakterisiert (siehe auch Exp. Teil 6.3.6).

In Abbildung 4.3.10 ist das Quellverhalten der verschiedenen Co- und Terpolymerhydrogele in DMSO bei Raumtemperatur gezeigt. Aufgetragen ist der Quellgrad gegen die Zeit. Die Quellmessungen zeigen, dass der Tensidgehalt der Terpolymerhydrogele keinen Einfluss auf das Quellverhalten in DMSO (Abb. 4.3.10a, c, d) hat. Lediglich die Anwesenheit des Tensids scheint eine Auswirkung zu haben, da in den Abbildungen 4.3.10a, c und d die Copolymergele einen höheren Quellgrad nach 7 Stunden bei Raumtemperatur zeigen. Vergleicht man die Copolymergele untereinander, dann hat der NIPAM-Gehalt einen erheblichen Einfluss auf das Quellverhalten des Gels. Je größer der NIPAM-Gehalt ist, desto geringer ist der Quellgrad (Abb. 4.3.10d). Das kann von einer höheren Vernetzungsdichte herrühren. Anhand der Phasendiagramme konnte zuvor schon gezeigt werden, dass die Monomere in Lösung vollständig frei vorliegen. Bei einer Steigerung des NIPAM-Anteils nimmt auch die Vernetzungsdichte zu, wodurch das Netzwerk nicht mehr so stark aufquellen kann.^[14,42] Der A-Prolin-Gehalt scheint keinen großen Einfluss auf das Quellverhalten der Copolymere zu haben, da die Quellgrade nach 7 Stunden bei Raumtemperatur in DMSO bei 6,84 g/g liegen (0,25 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM, zu sehen in Abb. 4.3.10a) bzw. bei 5,95 g/g (0,5 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM, zu sehen in Abb. 4.3.10c). Auf den ersten Blick scheint die Differenz erheblich zu sein. Jedoch muss man bedenken, dass sich der Quellgrad auf ein getrocknetes Gel bezieht. Abbildung 4.3.10b zeigt das Quellverhalten in DMSO von Co- und Terpolymergelen die aus 0,25 Gew.-% A-Prolin, 15 Gew.-% NIPAM, mit und ohne Tensid bestehen. Die Ergebnisse stimmen nicht mit den

oben erlangten Erkenntnissen überein, da die Gele mit Tensid ein stärkeres Quellverhalten zeigen und sich dazu noch stark voneinander unterscheiden. Eine mögliche Erklärung liefert der Wassergehalt der Gele oder des verwendeten DMSO. Es ist bekannt, dass das Quellverhalten von NIPAM-Hydrogelen in DMSO eine starke Abhängigkeit vom Wassergehalt des Lösungsmittels zeigt. So sinkt das Quellvermögen deutlich ab, wenn der Wassergehalt in DMSO steigt.^[183] In den nächsten Schritten muss eine optimale Aldol- und Mannich-Reaktion zur Katalyse durch Co- oder Terpolymerhydrogele durchgeführt werden. Dieser letzte Schritt konnte in dieser Arbeit nicht durchgeführt werden.

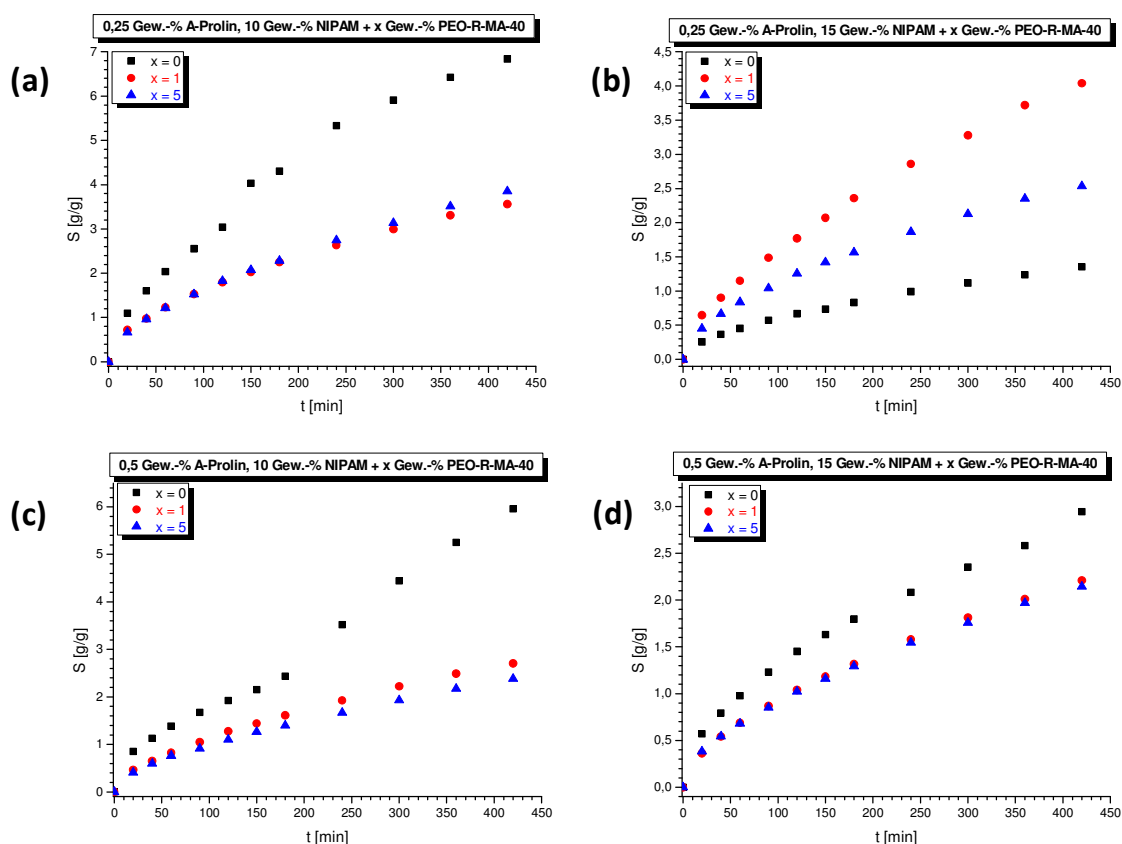


Abbildung 4.3.10: Auftragung des Quellgrades in DMSO gegen die Zeit für getrocknete Co- und Terpolymergele bestehend aus 0,25 Gew.-% A-Prolin, 10 Gew.-% NIPAM und x Gew.-% PEO-R-MA-40 (a), 0,25 Gew.-% A-Prolin, 15 Gew.-% NIPAM und x Gew.-% PEO-R-MA-40 (b), 0,5 Gew.-% A-Prolin, 10 Gew.-% NIPAM und x Gew.-% PEO-R-MA-40 (c), oder 0,5 Gew.-% A-Prolin, 15 Gew.-% NIPAM und x Gew.-% PEO-R-MA-40 (d) bei Raumtemperatur in DMSO.

4.4 COPOLYMERHYDROGELE ZUR ANWENDUNG IN MEDIZINISCHEN BEREICHEN

In den letzten Jahren sind Hydrogele zur medizinischen Anwendung stark in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt. Nicht nur die Freisetzung von Wirkstoffen^[57,79] sondern auch das gezielte Einsetzen von magnetischen Gelen^[184] in der hyperthermischen Therapie^[185] oder der antimikrobiellen Anwendung von Silber^[186] in gelartigen Substanzen ist weit verbreitet.

4.4.1 MAGNETISCHE GELE

Hydrogele, die auf einen magnetischen Reiz mit Quellen oder Schrumpfen reagieren, werden Ferrogele genannt. Diese finden immer mehr Einsatz im Bereich der Medizin aufgrund der niedrigen Toxizität und hohen Biokompatibilität, der Eisenoxide.^[77,184,187–193] Magnetische Nanopartikel können in Bereichen der Wirkstofffreisetzung^[187,192–194], Zelltrennung^[187,188,193], Kontrast-MRT^[187,193] und der Hyperthermie^[77,190–195] Anwendung finden. Durch die Hyperthermie der magnetischen Partikel in einem Magnetfeld sollen Tumorzellen zerstört werden. Dabei gibt es verschiedene Arten der Hyperthermie, die Ganzkörper-Hyperthermie^[195], die regionale^[195] und die lokale Hyperthermie^[195]. Magnetische Nanopartikel werden hauptsächlich für die lokale Hyperthermie verwendet. Dabei werden die magnetischen Partikel in und um den Tumor angebracht und erhitzt.^[77,190] Bei der Hyperthermie macht man es sich zunutze, dass Tumorzellen temperaturempfindlicher sind als gesunde Zellen. So können die Partikel die Tumorzellen zwischen 42 und 46 °C^[77,190,193] für mehrere Stunden oder auf 50 °C^[185] für mehrere Minuten erhitzen, ohne dass die gesunden Zellen absterben. Die magnetischen Partikel, die für die Hyperthermie verwendet werden sollen, sind meist zwischen 10 und 200 nm groß und durch Polymere, Tenside oder andere organische oder anorganische Substanzen stabilisiert.^[187,188,196]

In diesem Teil der Arbeit wurden Magnetit-Nanopartikel in Hydrogele mittels Ionenaustausch eingebaut. Bisherige Arbeiten demonstrierten einen erfolgreichen Einbau von Eisenoxid-Nanopartikeln über kovalente Bindungen ins Polymernetzwerk.^[78,197–202] Dabei wird die Partikeloberfläche so behandelt, dass Methacrylatderivate an der Partikeloberfläche haften und so ins Polymernetzwerk einpolymerisiert werden.^[198–202] Die meisten Arbeiten beschreiben kugelförmige Nanopartikel.^[197–207] In der Arbeit von Schmidt et al. werden elliptische γ -Fe₂O₃-Partikel beschrieben.^[199] Die Polymerisation von Nanopartikeln in ein Polymernetzwerk bietet den Vorteil, dass die Partikel nicht aus dem Hydrogel diffundieren können.

Andere Arbeiten befassen sich mit der Funktionalisierung von Hydrogelen, indem Magnetit-Pulver in die Monomerlösung gegeben und dann eine freie radikalische Polymerisation durchgeführt wurde.^[190] Der Vorteil dieser Methode ist, dass die Partikel frei im Gel beweglich sind und sich so immer nach dem äußeren Magnetfeld ausrichten können. Durch den Ionenaustausch sollen die Nanopartikel elektrostatisch im Gelnetzwerk fixiert werden, aber trotzdem noch im Gel beweglich bleiben, so dass sich die Partikel frei nach dem äußeren Magnetfeld ausrichten können aber nicht aus dem Gel herausdiffundieren. Der Ionenaustausch zur Synthese von Eisenoxid-Partikeln ist bereits bekannt.^[203,208] Jedoch wird hier eine negative Komponente im Gel benötigt. Deshalb wurden für die Synthese der Magnetit-Nanopartikel Hydrogele synthetisiert bestehend aus N-Isopropylacrylamid (NIPAM), Natrium-2-Acrylamido-2-methyl-1-propan-sulfonat (AMPS) und ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl- α -methacrylat (PEO-R-MA-40). Hierbei ist AMPS die anionische Komponente, an der der Kationenaustausch stattfinden soll.

4.4.1.1 CHARAKTERISIERUNG DER AMPS/NIPAM-HYDROGELE

Einige Arbeiten beschäftigten sich schon mit der Charakterisierung von Copolymerhydrogelen bestehend aus NIPAM und AMPS.^[209–213] Diese Hydrogele wurden mittels einer freien radikalischen Polymerisation hergestellt und auf ihre Eigenschaften hinsichtlich der Phasenumwandlungstemperatur^[209,212,213] und des Quellverhaltens in Abhängigkeit von der Temperatur^[209,210,212,213], dem pH-Wert^[210,213], der angelegten elektrischen Spannung^[211] oder der Ionenstärke^[210] untersucht. Frühere Arbeiten mit Copolymerhydrogelen, die das nichtionischen Tensid PEO-R-MA-40 enthalten, sind nicht bekannt. Daher wurde vor der eigentlichen Synthese der Nanopartikel das System charakterisiert.

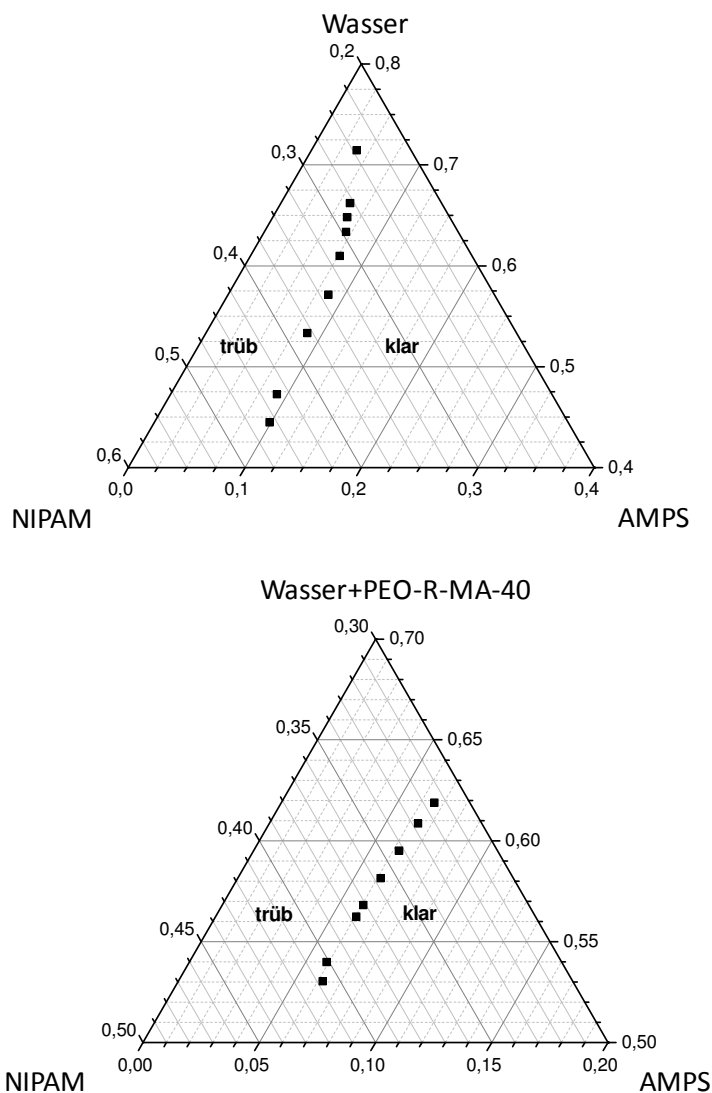


Abbildung 4.4.1: Partielles Phasendiagramm von Wasser/NIPAM/AMPS- (oben) und von Wasser+PEO-R-MA-40/NIPAM/AMPS-Systemen (unten) aufgenommen bei Raumtemperatur.

Um klare Co- und Terpolymerhydrogele herzustellen, wurden vor der Polymerisation Phasendiagramme erstellt. Dazu wurden 1-20 Gew.-% AMPS-Lösungen in Milli-Q-Wasser angesetzt, vorgelegt und 24 Stunden lang gealtert. Anschließend wurde NIPAM hinzugefügt, bis eine Trübung auftrat. Beim quaternären Phasendiagramm wurden zusätzlich 10 Gew.-% AMPS in der Stammlösung (s. Exp. Teil 6.3.3) hinzugegeben. Abbildung 4.4.1 zeigt das ternäre Phasendiagramm des AMPS/NIPAM/Wasser-Systems (Abb. 4.7.1 oben) und das quaternäre Phasendiagramm des AMPS/NIPAM/Wasser+PEO-R-MA-40-Systems (Abb. 4.4.1 unten). In dem ternären Phasendiagramm des AMPS/NIPAM/Wasser-Systems zeigt sich bei steigendem AMPS-Gehalt auch eine steigende Löslichkeit von NIPAM. Die Löslichkeit von NIPAM-Monomeren verdoppelt sich von reinem Wasser zu einer wässrigen Lösung mit 20 Gew.-% AMPS von 22% ohne AMPS auf 44%. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu,

dass NIPAM- und AMPS-Monomere in wässriger Lösung miteinander wechselwirken, so dass mehr NIPAM in einer wässrigen Monomerlösung gelöst werden kann. Das quaternäre Phasendiagramm des AMPS/NIPAM/Wasser+PEO-R-MA-40-Systems (Abb. 4.4.1 unten) zeigt eine insgesamt geringere Löslichkeit von NIPAM bei steigendem PEO-R-MA-40-Gehalt und nahezu konstantem AMPS-Gehalt. Friedrich et al. hatte gezeigt, dass NIPAM und PEO-R-MA-40 in einer wässrigen Monomerlösung nicht miteinander wechselwirken und die beiden Monomere frei in der Lösung vorliegen.^[14] Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Löslichkeit von NIPAM nicht mit dem nichtionischen Tensid PEO-R-MA-40 zusammenhängt und die Tensidmizellen frei in der Lösung vorliegen.

Nach der γ -Bestrahlung von definierten Monomerlösungen von der Firma Beta-Gamma-Service GmbH & Co. KG konnten klare Co- und Terpolymerhydrogele erhalten werden (s. Exp. Teil 6.3.4). Nach der Polymerisation wurde das Phasenverhalten der hergestellten Hydrogele durch die Messung der Transmission in Abhängigkeit von der Temperatur ermittelt (s. Exp. Teil 6.3.5). Abbildung 4.4.2 zeigt Messungen der Phasenumwandlungstemperatur von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus NIPAM, AMPS und dem nichtionischen Tensid PEO-R-MA-40. Zuerst betrachten wir die LCST von Hydrogelen mit einem konstanten NIPAM-Gehalt von 10 Gew.-% (Abb. 4.4.2 oben). Wird der AMPS-Gehalt erhöht, dann steigt auch die LCST von 49 °C auf 56 °C bei einer Transmission von 40%. Frühere Arbeiten zeigten schon, dass AMPS ein hydrophiles Anion ist und dadurch den Phasenübergang zu höheren Temperaturen verschiebt.^[209,212,213] Außerdem wird der Temperaturbereich des Phasenübergangs durch AMPS stark verbreitert. Reine NIPAM-Hydrogele zeigen einen sehr schmalen Temperaturbereich beim Phasenübergang.^{[14][38]} Wird dem Hydrogel das nichtionische Tensid PEO-R-MA-40 hinzugefügt, verbreitert sich der Temperaturbereich des Phasenübergangs noch stärker. So liegt die Temperatur, in der ein Hydrogel bestehend aus 10 Gew.-% NIPAM, 0,25 Gew.-% AMPS und 5 Gew.-% PEO-R-MA-40, eine Transmission von 40% zeigt über 60 °C. Copolymerhydrogele bestehend aus 10 Gew.-% NIPAM und 2,5 Gew.-% PEO-R-MA-40 zeigen eine Verbreiterung des Temperaturintervalls des Phasenübergangs, auch ohne AMPS.^{[14],[38]} Dieser Effekt wird allerdings durch AMPS verstärkt.

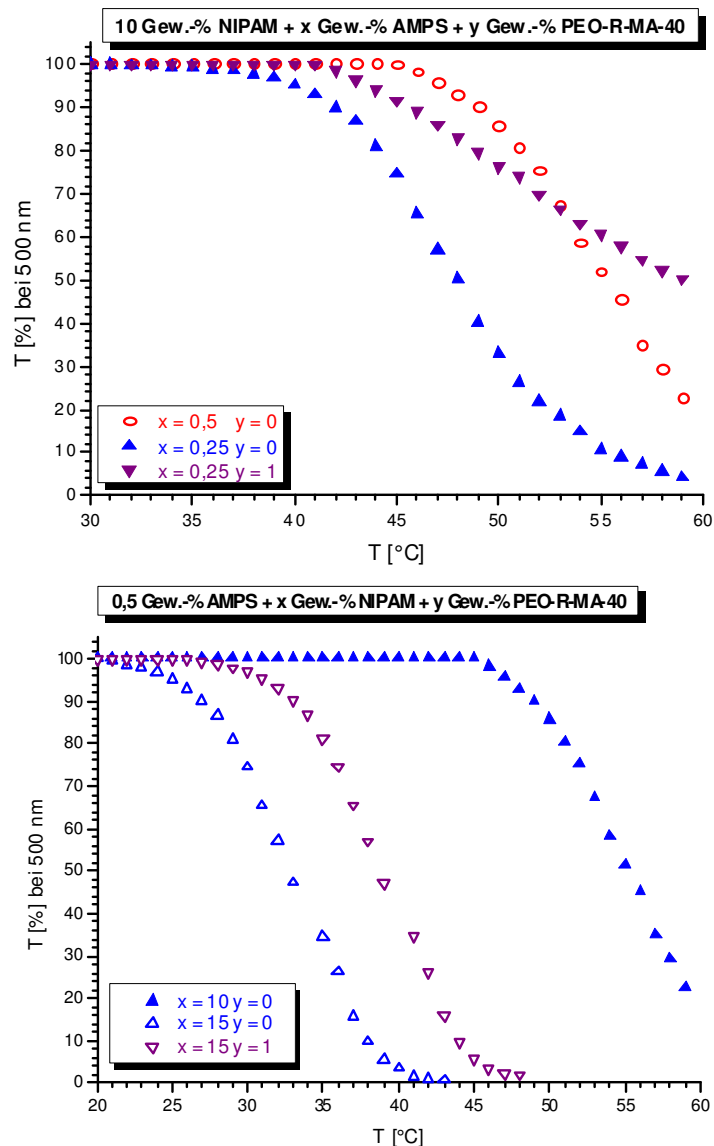


Abbildung 4.4.2: Ermittlung der Phasenumwandlungstemperatur durch Messung der Transmission bei 500 nm als Funktion der Temperatur bei konstantem NIPAM-Gehalt von 10 Gew.-% (oben) oder AMPS-Gehalt von 0,5 Gew.-% (unten).

In Abbildung 4.4.2 unten ist dagegen der AMPS-Gehalt von 0,5 Gew.-% zur Ermittlung des Phasenverhaltens konstant gehalten. Die Messungen zeigen die Änderung der Phasenumwandlungstemperatur in Abhängigkeit vom NIPAM-Gehalt oder vom Tensidgehalt. Erhöht man den NIPAM-Gehalt von 10 auf 15 Gew.-%, so ändert sich die Temperatur, bei der die Transmission 40% beträgt, von 56 °C auf 34 °C. Durch die Steigerung des NIPAM-Gehalts wird das Hydrogel hydrophober und der Phasenübergang liegt bei kleineren Temperaturen. Durch die Änderung vom Tensidgehalt wird der Temperaturbereich des Phasenübergangs verbreitert, was an der höheren Hydrophilie des Polymernetzwerks liegt.

Aus diesen Messungen lässt sich schließen, dass AMPS zur Hydrophilie des Netzwerks erheblich beiträgt. Durch eine Verdopplung des AMPS-Gehalts von 0,25 auf 0,5 Gew.-% steigt die Temperatur, bei der die Transmission 40% beträgt, um 7 °C an. Durch AMPS wird aber die Hydrophobie von NIPAM nicht aufgehoben, da durch eine Erhöhung der NIPAM-Konzentration von 10 auf 15 Gew.-% die Temperatur, bei der die Transmission 40% beträgt, um 20 °C absinkt. Das nichtionische Tensid PEO-R-MA-40 wirkt sich, wie in anderen Arbeiten zuvor beschrieben, auf die Hydrophilie des Netzwerks durch eine Erhöhung der Phasenumwandlungstemperatur, aus.^[14,38]

Um die magnetischen Nanopartikel über einen Gegenionenaustausch im Gel herzustellen, müssen die Gele ein reversibles Quell- und Schrumpfverhalten zeigen. Das reversible Quellverhalten der Hydrogele wurde anhand des Aufquellens bei 20 °C und Schrumpfens bei 50 °C demonstriert. Dieser Zyklus wurde einmal wiederholt (s. Exp. Teil 6.3.6). Abbildung 4.4.3 zeigt das reversible Quellverhalten von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,25 Gew.-% AMPS, 10 Gew.-% NIPAM und 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40. Alle drei Hydrogele zeigen ein reversibles Quellverhalten, wobei das Gel ohne Tensid den höchsten Quellgrad zeigt und das Gel mit 5 Gew.-% Tensid den niedrigsten. Im ersten Zyklus liegt für das Gel ohne Tensid der Quellgrad bei 20 °C nach 24 Stunden bei 4,28 g/g (Abb. 4.4.3a), für das Gel mit 1 Gew.-% Tensid bei 3,56 g/g (Abb. 4.4.3b) und für das Gel mit 5 Gew.-% Tensid bei 2,71 g/g (Abb. 4.4.3c). Werden die Hydrogele danach bei 50 °C behandelt, schrumpfen sie bis 0 g/g bzw. minimal darunter, welches dem Ausgangsgewicht der Gele nach der Polymerisation entspricht. Beim zweiten Zyklus beträgt der Quellgrad für das Gel ohne Tensid nach der Behandlung bei 20 °C nach 24 Stunden 7,74 g/g (Abb. 4.4.3a), für das Gel mit 1 Gew.-% Tensid 5,46 g/g (Abb. 4.4.3b) und für das Gel mit 5 Gew.-% Tensid 3,09 g/g (Abb. 4.4.3c). Im zweiten Zyklus liegen die Quellgrade bei 20 °C nach 24 Stunden höher als die im ersten Zyklus. Dabei ist der Quellgrad höher, je weniger Tensid im Hydrogel einpolymerisiert ist. Durch die höhere Netzwerkdichte quellen die Gele mit hohem Tensidgehalt nicht so stark auf. Diesen Trend kann man auch bei Co- und Terpolymerhydrogelen mit 0,5 Gew.-% AMPS, 15 Gew.-% NIPAM und 0-5 Gew.-% Tensid beobachten. Die entsprechenden Diagramme befinden sich im Anhang, in den Abbildung A14–A15.

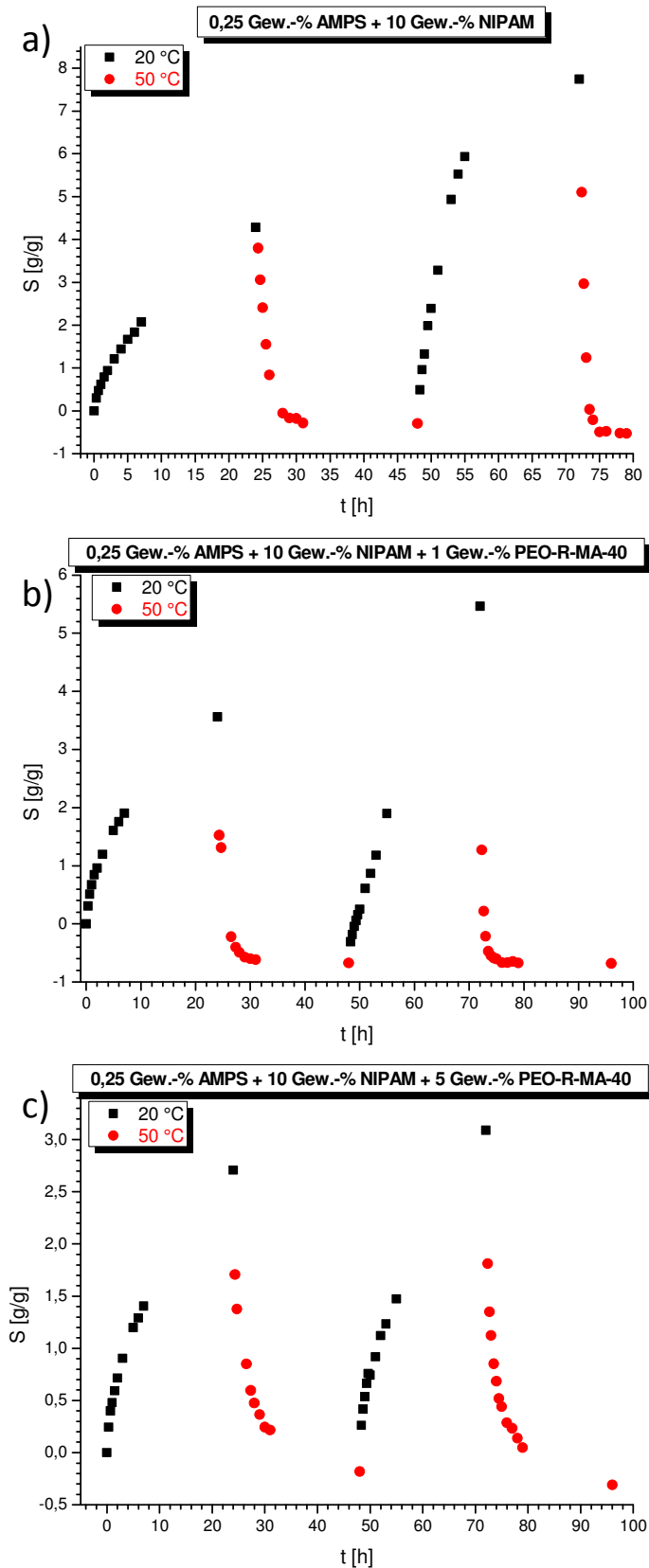


Abbildung 4.4.3: Reversible Quellmessungen von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,25 Gew.-% AMPS, 10 Gew.-% NIPAM ohne (a), mit 1 (b) oder mit 5 Gew.-% (c) PEO-R-MA-40 bei 20 und 50 °C in Milli-Q-Wasser.

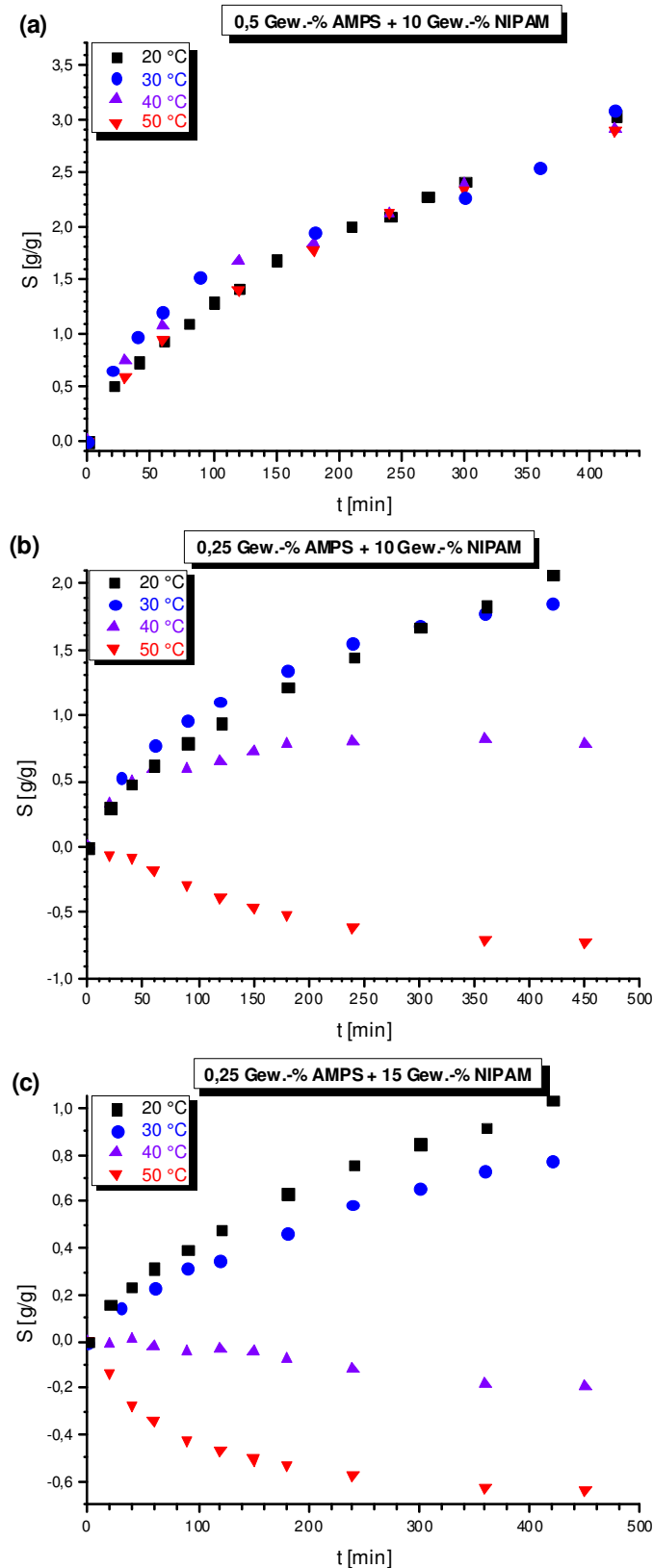


Abbildung 4.4.4: Auftragung des Quellgrads gegen die Zeit für Copolymerhydrogele bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM (a), 0,25 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM (b) oder 0,25 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM (c) bei 20, 30, 40 oder 50 °C.

Homo- und Copolymerhydrogele mit NIPAM zeigen ein temperatursensitives Verhalten, welches sich am Quellgrad schon bei Temperaturänderungen von 10 °C bemerkbar macht.^[14,15,39,41,42] Abbildung 4.4.4 zeigt die Quellmessungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus AMPS und NIPAM bei 20, 30, 40 oder 50 °C in Milli-Q-Wasser. Hydrogele mit 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM (Abb. 4.4.4a) zeigen nach 7 Stunden bei 20 bis 50 °C den gleichen Quellgrad von 3 g/g, d.h. es liegt kein temperatursensitives Verhalten (Tabelle 4.4.1) vor. AMPS liegt ab einem pH-Wert von 2,86^[210] und höher dissoziiert vor. Das bedeutet, dass das Gel insgesamt negativ geladen ist. Diese Ladungen stoßen sich im Gel gegenseitig ab. Zusätzlich entsteht ein osmotischer Druck. Bei einer Temperaturerhöhung wird NIPAM zunehmend hydrophober, dieser Effekt wird aber durch das AMPS im Gel aufgehoben. Wird der AMPS-Gehalt im Hydrogel halbiert (Abb. 4.4.4b), führt das temperatursensitive Verhalten des NIPAM zu verschiedenen Quellgraden nach 7 Stunden bei unterschiedlichen Temperaturen. Mit steigender Temperatur steigt auch die Hydrophobie des NIPAM. Diese kann bei niedrigerem AMPS-Gehalt nicht mehr ausgeglichen werden und der Quellgrad S sinkt mit steigender Temperatur (s. Tabelle 4.4.1). Abbildung 4.4.4c zeigt den Verlauf des Quellgrades gegen die Zeit von Copolymerhydrogelen bestehend aus 0,25 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM bei unterschiedlichen Temperaturen. Durch die Erhöhung des NIPAM-Gehalts von 10 auf 15 Gew.-% ist schon der Quellgrad bei 20 °C geringer, er sinkt von $S = 2,07$ g/g bei 10 Gew.-% auf $S = 1,03$ g/g bei 15 Gew.-% NIPAM. Reine Poly-NIPAM-Hydrogele zeigen schon eine geringfügige Verringerung des Quellgrads, wenn man den NIPAM-Gehalt gegenüber Wasser erhöht. Bei der Copolymerisation mit AMPS wird dieser Effekt noch verstärkt, weil die Vernetzungsdichte und die Netzwerkichte im Hydrogel mit dem NIPAM-Gehalt ansteigen. Für das Gel mit 10 Gew.-% NIPAM ist der Quellgrad nach 7 Stunden bei 50 °C -0,73 g/g und für das Gel mit 15 Gew.-% NIPAM liegt er bei -0,64 g/g. Dieser geringfügige Unterschied tritt auf, weil NIPAM hydrophober wird und das Hydrogel dadurch eine hydrophobe Außenhaut entwickelt, wodurch das Wasser im Hydrogel verweilt und nicht austreten kann. Durch die Erhöhung des NIPAM-Gehalts wird der Effekt verstärkt und der Quellgrad S ist nach 7 Stunden bei 50 °C höher als beim Hydrogel mit 10 Gew.-% NIPAM.

Es wurden nicht nur Copolymerhydrogele bestehend aus AMPS und NIPAM verwendet, sondern auch Terpolymergele mit AMPS, dem nichtionischen Tensid PEO-R-MA-40 und NIPAM. Abbildung 4.4.5 zeigt den Verlauf des Quellgrads von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS, 15 Gew.-% NIPAM ohne (Abb. 4.4.5a) und 1 Gew.-% (Abb. 4.4.5b) oder 5 Gew.-% Tensid (Abb. 4.4.5c), aufgenommen bei

unterschiedlichen Temperaturen. Das Copolymerhydrogel (Abb. 4.4.5a) zeigt erst bei einer Temperatur von 50 °C ein temperatursensitives Verhalten mit einem Quellgrad S von -0,33 g/g nach 7 Stunden. Bei niedrigeren Temperaturen ist der Quellgrad nach 7 Stunden nahezu identisch. Trotz des hohen NIPAM-Gehalts überwiegen der osmotische Druck und die Ionenabstoßung des AMPS bei Temperaturen zwischen 20 und 40 °C ($S = 1,8$ bis 1,9 g/g nach 7 Stunden). Durch Copolymerisation von 1 Gew.-% des nichtionischen Tensids (Abb. 4.4.5b) ist der Quellverlauf nahezu identisch mit dem Copolymergel bestehen aus 0,5 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM. Lediglich der Quellgrad nach 7 Stunden bei 50 °C erhöht sich von -0,33 g/g des Copolymergels auf -0,16 g/g des Terpolymergels. Dies lässt sich auf die erhöhte Netzwerkdicke zurückführen. Erhöht man den Tensidgehalt weiter von 1 Gew.-% auf 5 Gew.-% (Abb. 4.4.5c) ist zu erkennen, dass der Quellgrad nach 7 Stunden bei 20 und 30 °C zwar nahezu identisch ist ($S = 1,6$ bis 1,8 g/g), aber bei 40 °C liegt er schon bei $S = 1,2$ g/g. Durch das einpolymerisierte Tensid macht sich nun auch das temperatursensitive Verhalten von NIPAM bemerkbar. Durch das Tensid werden Wasserkanäle gebildet, durch die das Wasser aus dem Gel herausgespült werden kann. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit, dass AMPS-Moleküle nahe beieinander im Polymernetzwerk liegen, bei 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 und 15 Gew.-% NIPAM geringer. Dadurch wird der Effekt der Ionenabstoßung verringert. Allerdings trägt das nichtionische Tensid zur Hydrophilie des Netzwerks bei, weshalb das Terpolymergel zwar ein temperatursensitives Verhalten zeigt, aber das Gel selbst bei 50 °C ($S = 0,22$ g/g nach 7 Stunden) quillt.

Vergleicht man die Ergebnisse der Quellmessungen mit den Messungen der Phasenübergangstemperatur, so liegen die Phasenübergangstemperaturen manchmal deutlich unter derjenigen Temperatur, bei der das entsprechende Hydrogel einen negativen Quellgrad zeigt. Friedrich et al. zeigte dieses Phänomen bereits bei NIPAM-Copolymerhydrogelen mit einem kationischen Tensid. Das hängt mit dem auftretenden osmotischen Druck im Gel zusammen. Durch die NIPAM-Komponente wird das Gel trüb, obwohl es wegen dem osmotischen Druck weiter quillt.^[14,15,39,41,42]

Tabelle 4.4.1: Quellgrade der Co- und Terpolymerhydrogele bestehend aus AMPS, NIPAM und einem nichtionischen Tensid nach 7 Stunden bei 20, 30, 40 oder 50 °C.

Gelzusammensetzung	Quellgrad [g/g] nach 7 Stunden			
	20 °C	30 °C	40 °C	50 °C
0,25 Gew.-% AMPS 10 Gew.-% NIPAM	2,07	1,85	0,78	-0,73
0,25 Gew.-% AMPS 15 Gew.-% NIPAM	1,03	0,77	-0,19	-0,64
0,25 Gew.-% AMPS 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 10 Gew.-% NIPAM	1,98	1,79	0,48	-0,6
0,25 Gew.-% AMPS 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 10 Gew.-% NIPAM	1,18	1,07	0,69	-0,21
0,5 Gew.-% AMPS 10 Gew.-% NIPAM	3,03	3,07	2,9	2,9
0,5 Gew.-% AMPS 15 Gew.-% NIPAM	1,93	1,8	1,97	-0,33
0,5 Gew.-% AMPS 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 15 Gew.-% NIPAM	1,83	1,86	2,01	-0,16
0,5 Gew.-% AMPS 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 15 Gew.-% NIPAM	1,6	1,88	1,2	0,22

Die Co- und Terpolymerhydrogele bestehend aus AMPS, NIPAM und dem nichtionischen Tensid PEO-R-MA-40 zeigen ein reversibles Quell- und Schrumpfverhalten bei 20 bzw. 50 °C (Abb. 4.4.3, Anhang, Abbildung A14–A15). Die Quellmessungen bei 20, 30, 40 oder 50 °C haben gezeigt, dass selbst ein geringer AMPS-Gehalt von 0,5 Gew.-% das temperatursensitive Verhalten von NIPAM eliminiert. Wird der AMPS-Gehalt halbiert, so zeigt das entstandene Gel bei Erhöhung der Temperatur eine Verringerung des Quellgrades nach 7 Stunden (Tabelle 4.4.1, Abbildung 4.4.4, Anhang, Abbildung A16). Insgesamt trägt AMPS durch den osmotischen Druck und der Abstoßung der Ionen zur Hydrophilie des Gels bei. Ein copolymerisiertes nichtionisches Tensid (PEO-R-MA-40) trägt sowohl zur Hydrophilie des Gels als auch zum hydrophoben Verhalten bei höheren Temperaturen durch entstehende Wasserkanäle bei.^[14,15,38,39,41,42] Die Gele sind wegen des reversiblen Quellverhaltens für einen Kationenaustausch geeignet und können somit für den Einbau von Eisenoxid-Nanopartikeln verwendet werden.

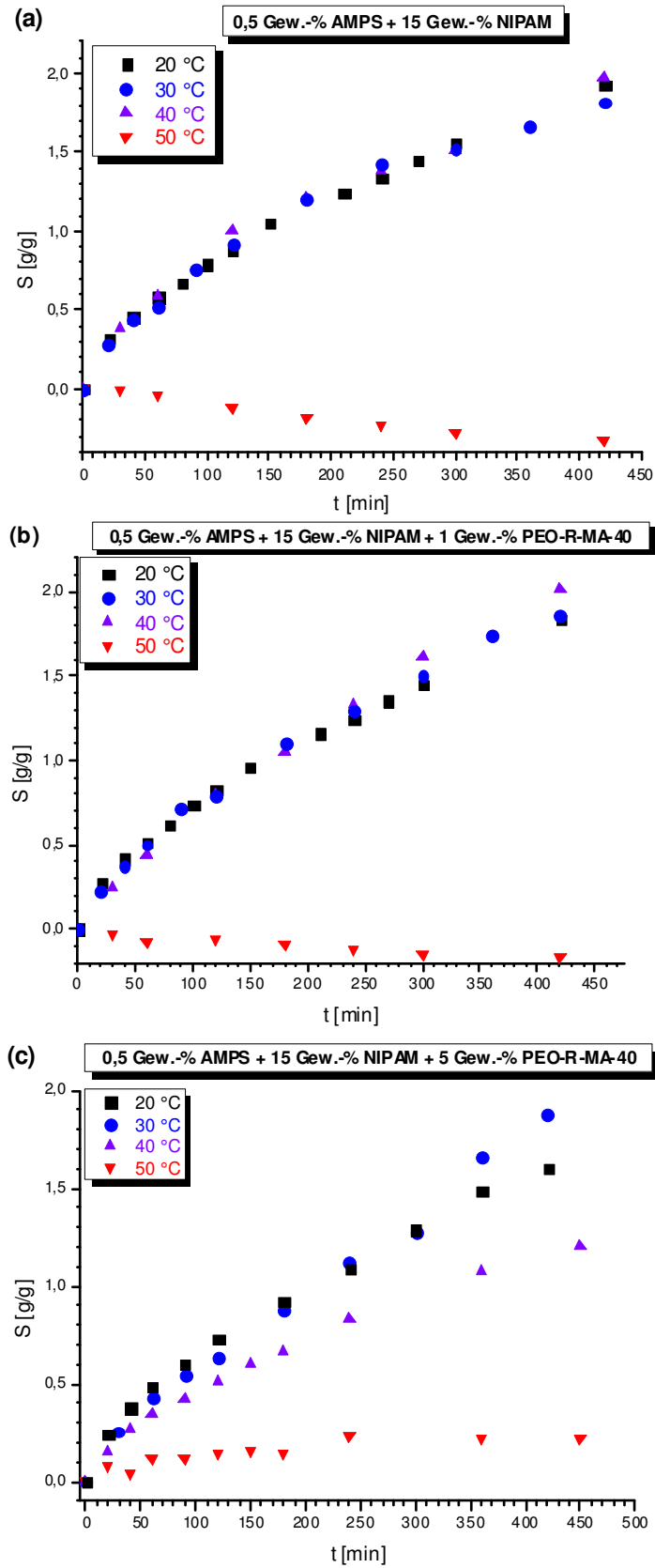


Abbildung 4.4.5: Auftragung des Quellgrads gegen die Zeit für Copolymerhydrogele bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS, 15 Gew.-% NIPAM ohne (a), mit 1 Gew.-% (b) oder mit 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (c) bei 20, 30, 40 oder 50 °C.

4.4.1.2 SYNTHESE VON EISENOXID-NANOPARTIKEL

Zur Synthese von Magnetit-Nanopartikeln wurden Co- und Terpolymerhydrogele bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS, 10-15 Gew.-% NIPAM und 0-1 Gew.-% PEO-R-MA-40 verwendet. Die Synthese wurde in zwei Schritten durchgeführt, zuerst erfolgte der Kationenaustausch. Das Hydrogel wurde dabei zuerst bei 50 °C geschrumpft und anschließend in einer Eisensulfat-Lösung für 24 Stunden gequollen (Abb. 4.4.6). Nach dem Waschprozess wurden die Gele erneut bei 50 °C behandelt und dann in einer Natriumnitrit-Lösung, die mit einer Ammoniaklösung versetzt war, gequollen (s. Exp. Teil 6.3.7). Während der Entstehung der Eisenoxid-Partikel trat ein Farbwechsel der Gele auf. Nach dem Kationenaustausch verfärbt sich das klare Gel (Abb. 4.4.6 links) nach hellgelb (Abb. 4.4.6 Mitte) und nach der Oxidation verfärbte es sich braun (Abb. 4.4.6 rechts). Anschließende EDX-Messungen konnten bestätigen, dass nach der Oxidation Eisen im Gel vorhanden war (Anhang, Abbildung A17). Die Messungen zeigten insgesamt einen Kationenaustausch von 40%.

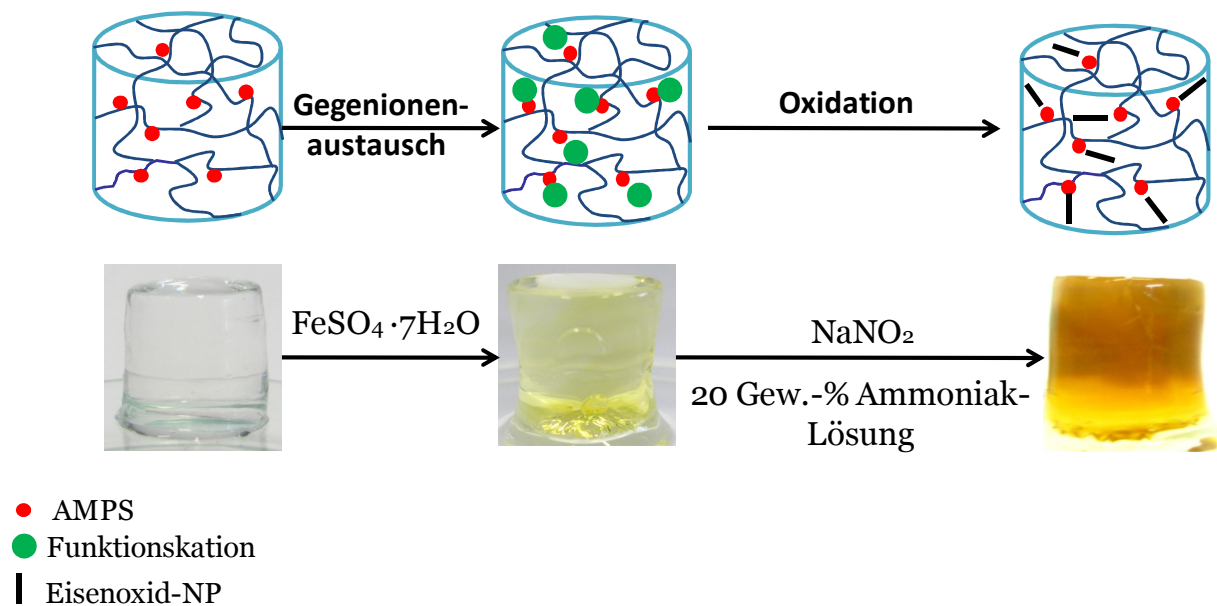


Abbildung 4.4.6: Schematische Darstellung der Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln in einem Hydrogel. Unten sind Photos des Hydrogels nach der Polymerisation (links), nach dem Kationenaustausch (Mitte) und nach der Oxidation zu Eisenoxid-Nanopartikeln (rechts) gezeigt.

Die EDX-Messungen geben nur Aufschluss darüber, ob Eisen im Gel vorhanden ist aber nicht, welche Oxidationsstufe das Eisen besitzt. Daher wurde im weiteren Verlauf eine Pulver-Röntgendiffraktometrie (XRD) durchgeführt. Dazu wurde ein Hydrogel bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM mit Eisenoxid-Nanopartikeln funktionalisiert getrocknet und gemörsert (s. Exp. Teil 6.3.8). Abbildung 4.4.7 zeigt die XRD-Messung des funktionalisierten Hydrogels. Wegen der geringen Menge an AMPS können im Vergleich zur

Masse des Polymernetzwerks nur verhältnismäßig wenige Partikel im Gel vorhanden sein. Daher stört das Netzwerk die XRD-Messung erheblich. In der Abbildung zeigen sich keine Signale, da das Polymernetzwerk amorph ist und die Eisenoxid-Partikel abschirmt.

Nach der erfolglosen XRD-Messung wurde eine XPS-Messung mit einem funktionalisierten Copolymerhydrogel bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM durchgeführt (Abbildung 4.4.8). Die Signale im Spektrum (Abb. 4.4.8a) stammen hauptsächlich vom Gelnetzwerk. Sie sind im Diagramm grün gekennzeichnet. Die Signale des $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ und Fe_3O_4 liegen zum größten Teil in der Nähe der Signale des Polymernetzwerks. Abbildung 4.7.8b zeigt den Bereich zwischen 705 und 725 eV der XPS-Messung. Das Signal wurde auf drei Peaks angepasst mit den Maxima bei 711, 713 und 716 eV. Die ersten beiden Maxima lassen sich Magnetit zuordnen, wobei das zweite bei 713 eV auch auf Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) hinweisen kann. Das letzte Signal bei 716 eV deutet auf Wüstit (FeO) hin. Eine Auswertung der Flächen unter den Kurven deutet an, dass hauptsächlich Magnetit (Fe_3O_4) hergestellt worden ist.^[214,215]

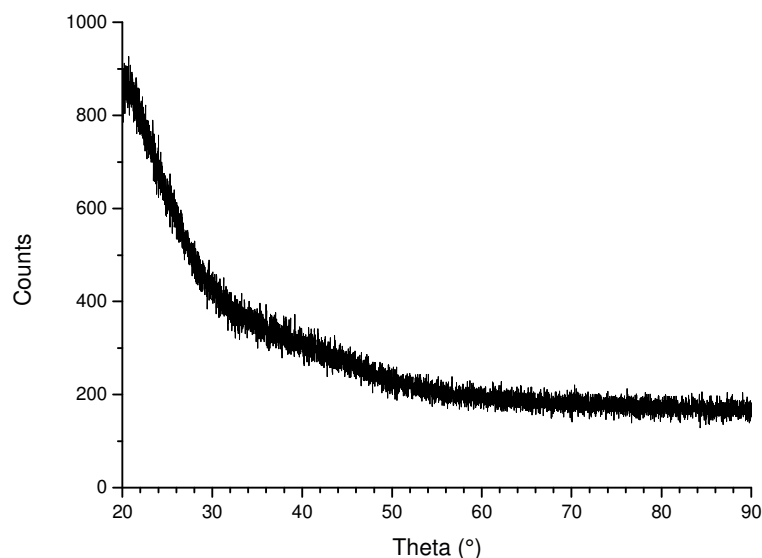


Abbildung 4.4.7: XRD-Messung eines Copolymerhydrogels bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM funktionalisiert mit Eisenoxid.

Die Untersuchungen zeigen, dass es möglich ist über einen Gegenionenaustausch und anschließende Oxidation verschiedenartiger Eisenoxid-Partikel im Hydrogel herzustellen. Die Identifikation der Partikel gestaltet sich sehr schwierig, da EDX-Messungen lediglich den qualitativen Nachweis erbringen, dass die jeweiligen Elemente im Gel vorhanden sind, aber nicht welche Modifikation -FeO , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ oder Fe_3O_4 - im Gel vorliegt. Daher wurden XRD-

und XPS-Messungen durchgeführt. Beide analytischen Verfahren zeigten, dass das Polymernetzwerk bei den Messungen sehr dominant und die Analytik daher schwierig ist. Doch zeigte die XPS-Messung charakteristische Maxima für Magnetit, Maghemit und Wüstit, die eindeutig zugeordnet werden konnten. Unglücklicherweise ist ein Maximum von Magnetit identisch mit einem Maximum von Maghemit.^[214,215] Alle drei Substanzen zeigen magnetische Eigenschaften. Auf Grund der XPS-Messungen kann man davon ausgehen, dass alle drei im Gel vorhanden sind. Die Signale von Magnetit nehmen die größte Fläche der Signale im Graphen ein, daher wurden alle weiteren Messungen, bei denen es erforderlich war, so gehandhabt, dass Magnetit im Gel vorhanden ist.

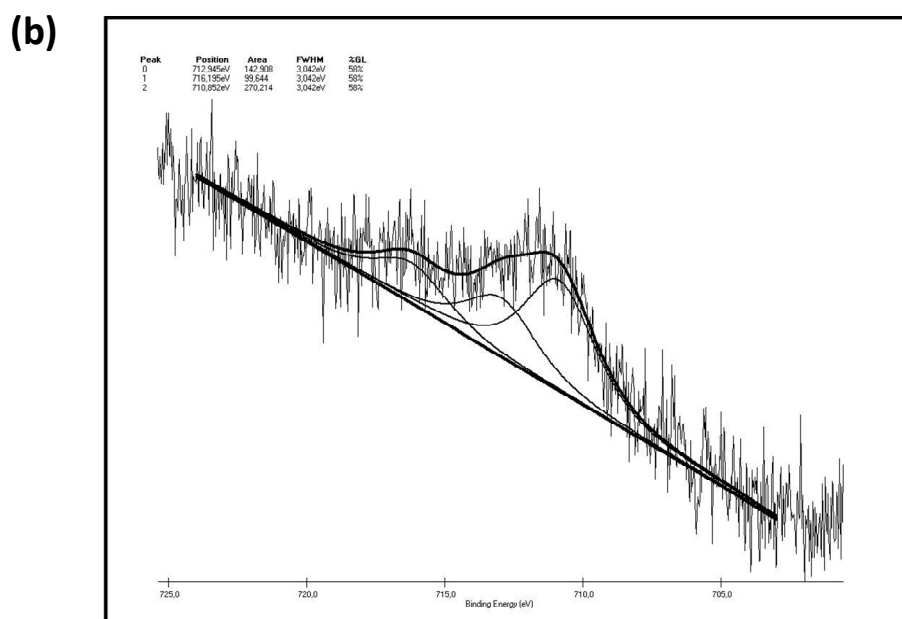
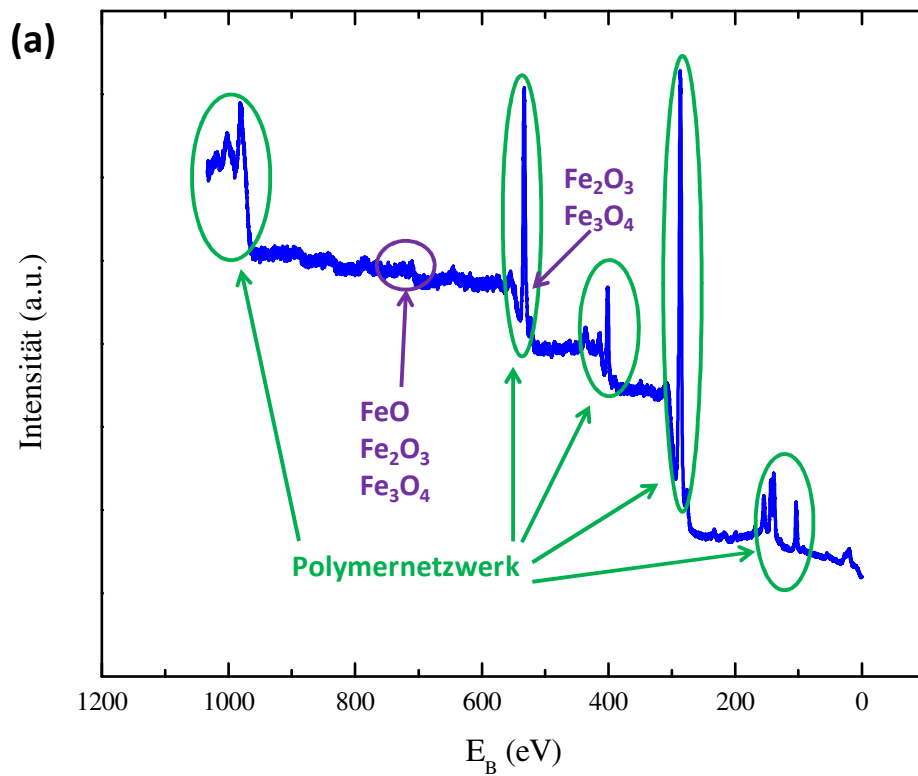


Abbildung 4.4.8: XPS-Spektrum eines Copolymerhydrogels bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM funktionalisiert mit Fe_3O_4 -Nanopartikeln (a) und die vergrößerte Darstellung des Bereichs von 705-725 eV (b).

4.4.1.3 CHARAKTERISIERUNG DER MAGNETIT-NANOPARTIKEL

Um die Hydrogele funktionalisiert mit Magnetit-Nanopartikel zu charakterisieren, wurden zuerst TEM- und Kryo-TEM-Aufnahmen erstellt. Für die TEM-Aufnahmen wurde ein funktionalisiertes Hydrogel bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM mechanisch zerstört. Mit Hilfe von Ultraschall die Nanopartikel aus dem Gel herausgetrennt (s. Exp. Teil 6.3.10.1).

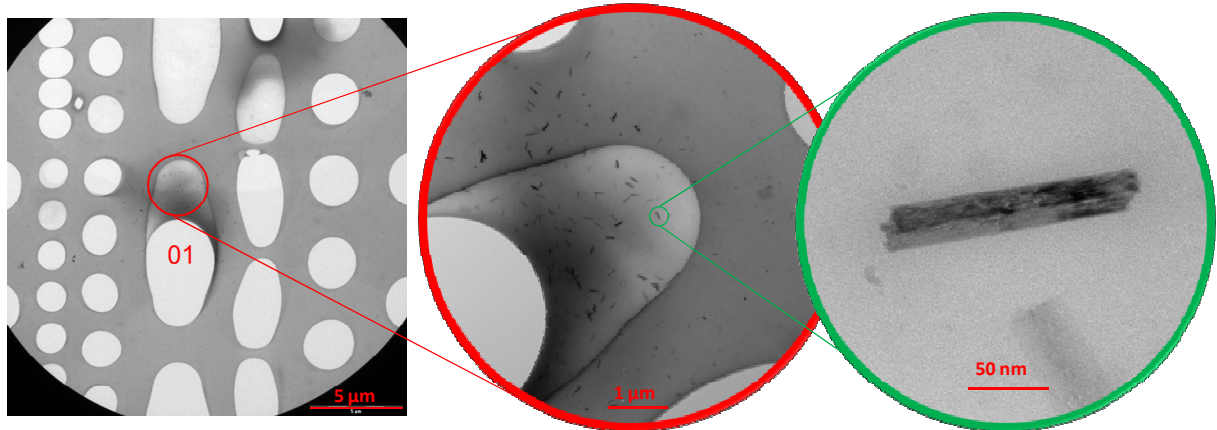


Abbildung 4.4.9: TEM-Aufnahmen der Eisenoxid-Nanopartikel bei verschiedener Vergrößerung.

Abbildung 4.4.9 zeigt TEM-Aufnahmen von stäbchenförmigen Eisenoxid-Nanopartikeln bei verschiedener Vergrößerung. Die Partikel haben eine Länge von 60 bis 180 nm. In Abbildung 4.4.9 rechts ist ein Partikel der Länge von 146 nm abgebildet. Man erkennt, dass das Partikel aus vielen kleinen Stäbchen besteht und die Enden der einzelnen Stäbchen abgerundet sind. Das bedeutet, dass dort die Partikel gewachsen sind. Von diesem Partikel wurde ein Elektronenbeugungsdiagramm aufgenommen (Abb. 4.4.10). Die kreisförmige Streuung im Hintergrund kommt von den umliegenden Partikeln, die zu der gesamten Streuung beitragen. Die Punkte, die parallel zueinander liegen (Abb. 4.4.10, grüne Linien) stammen mit großer Wahrscheinlichkeit von dem stäbchenförmigen Partikel in der Abbildung 4.4.10 rechts. Die Längen zwischen den einzelnen Streupunkten sind gleich (Abb. 4.4.10, rote Linien). Das bedeutet, dass die stäbchenförmigen Partikel Einkristalle sind. Vorherige Arbeiten von Schmidt et al. zeigen ellipsoidisch $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ -Partikel.^[199] Um zu klären, ob es sich hier um ellipsoidisch oder stäbchenförmige Partikel handelt, die aus vielen kleinen Stäbchen-Einkristallen zusammengesetzt sind, wurden Kryo-TEM-Aufnahmen durchgeführt. Durch die Behandlung mit Ultraschall könnten die kleineren Stäbchen-Einkristalle, die am äußeren Rand der Ellipse liegen, abgebrochen worden sein, was die kleineren Partikel in der Probe erklären kann.

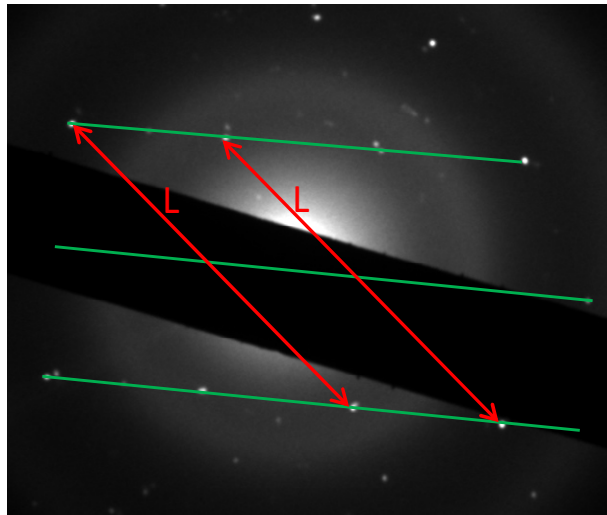


Abbildung 4.4.10: Elektronenbeugungsdiagramm eines stäbchenförmigen Eisenoxid-Partikels.

Für die Kryo-TEM-Aufnahmen wurde ein funktionalisiertes Hydrogel bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM in flüssigem Ethan bei $-187\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren und anschließend auseinandergebrochen (s. Exp. Teil 6.3.10.3). Abbildung 4.4.11 zeigt die Kryo-TEM-Aufnahmen des funktionalisierten Hydrogels. Die stäbchenförmigen Partikel, die bei den TEM-Aufnahmen erkennbar waren, kann man auch hier erkennen. Zusätzlich sieht man auch punktförmige Partikel in der Aufnahme. Da diese Aufnahme eine Art Querschnitt des Gels darstellt, könnten das auch stäbchenförmige Partikel sein, die in eine andere Richtung orientiert sind. Damit hat sich die Annahme nicht bestätigt, dass hier ellipsoidische Partikel synthetisiert worden sind.

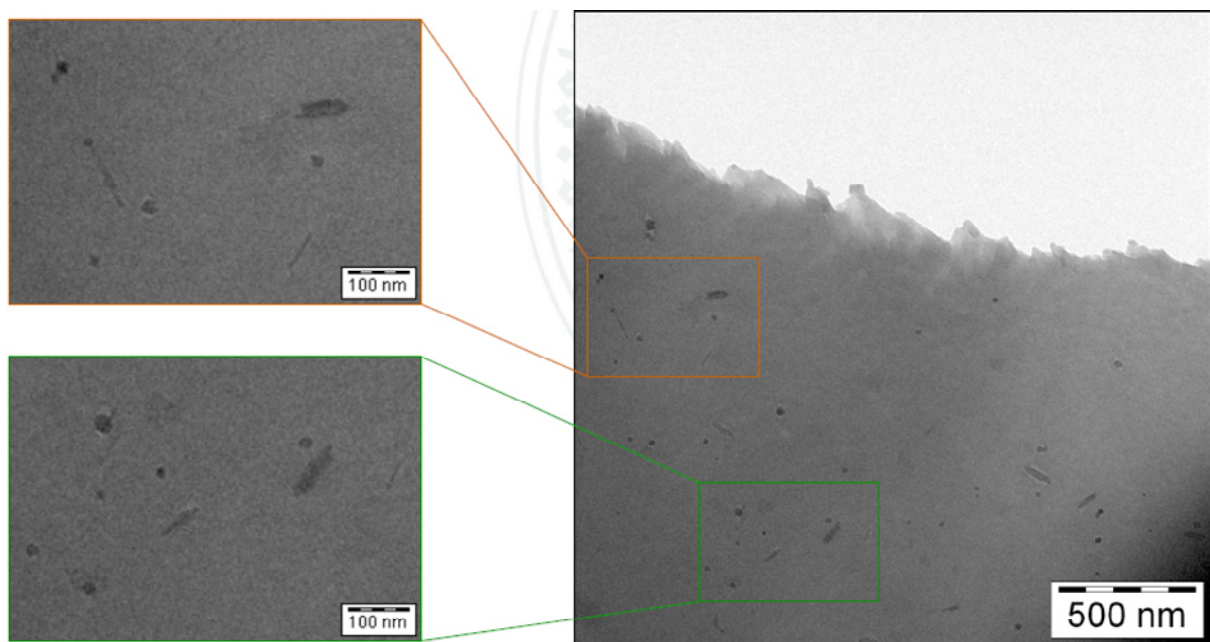


Abbildung 4.4.11: Kryo-TEM-Aufnahmen der Magnetit-Nanopartikel in einem funktionalisierten Copolymerhydrogel bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM.

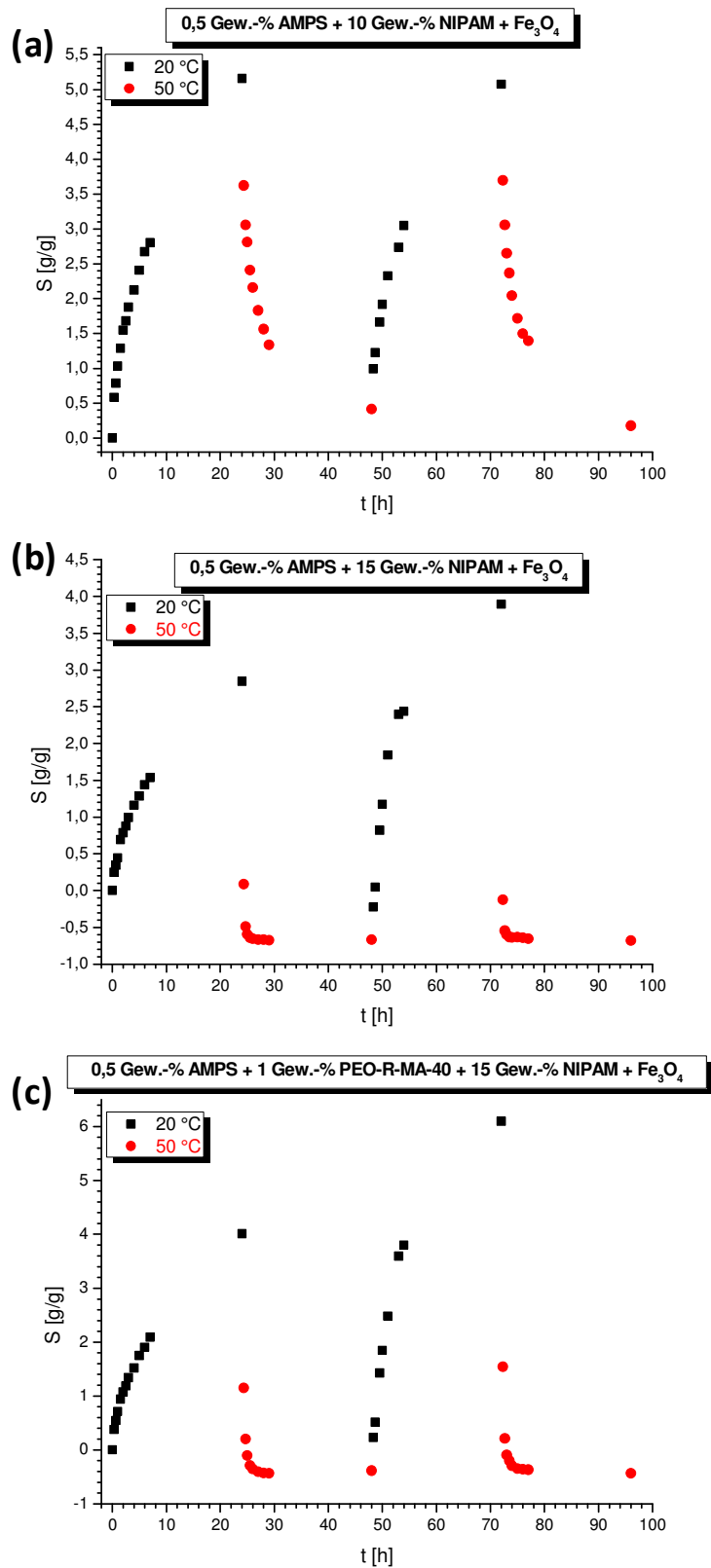


Abbildung 4.4.12: Reversible Quellmessungen bei 20 und 50 °C. Auftragung des Quellgrads S gegen die Zeit von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM (a), 0,5 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM (b) oder 0,5 Gew.-% AMPS, 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 und 15 Gew.-% NIPAM (c), funktionalisiert mit Fe_3O_4 .

Frühere Arbeiten von Tieke et al. haben bereits gezeigt, dass sich das Quellverhalten von funktionalisierten Hydrogelen von denen der unfunktionalisierten Gele unterscheiden kann.^[63]

Daher wurden reversible und temperaturabhängige Quellversuche mit den funktionalisierten Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM, 0,5 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM oder 1 Gew.-% PEO-R-MA-40, 0,5 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM in Milli-Q-Wasser durchgeführt. Abbildung 4.4.12 zeigt die reversiblen Quellmessungen der funktionalisierten Gele. Die funktionalisierten Copolymerhydrogele mit 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM zeigen ein reversibles Quellverhalten mit $S = 5,5$ g/g bei 20 °C und $S = 0,5$ g/g bei 50 °C nach jeweils 24 Stunden.

In Abbildung 4.4.13 sind die Quellmessungen der funktionalisierten Hydrogele bei 20, 30, 40, 50 oder 60 °C aufgetragen. Abbildung 4.4.13a zeigt die Quellmessungen eines Magnetit-Copolymergels bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM. Nach 7 Stunden zeigte sich, dass bei allen untersuchten Temperaturen ein Quellen eintritt, wobei die Gele bei 20 °C stärker quellen als bei höheren Temperaturen. Das Gel zeigt nicht einmal bei 60 °C ein temperatursensitives Verhalten. Wird der NIPAM-Gehalt von 10 auf 15 Gew.-% erhöht (Abb. 4.4.13b), so ändert sich auch das temperaturabhängige Quellverhalten. Das Gel zeigt aber erst nach 7 Stunden bei 60 °C einen negativen Quellgrad von -0,26 g/g. Wird nun 1 Gew.-% eines nichtionischen Tensids (PEO-R-MA-40) hinzugefügt, verändert sich das temperatursensitive Verhalten des Gels kaum (Abb. 4.4.13c). Vergleicht man allerdings die Phasenumwandlungstemperaturen mit jenen der unfunktionalisierten Gele, so kann das Gel schon trüb sein, obwohl es quillt. Wegen der starken Färbung der funktionalisierten Gele kann man hier die Phasenumwandlungstemperatur UV-spektroskopisch nicht bestimmen.

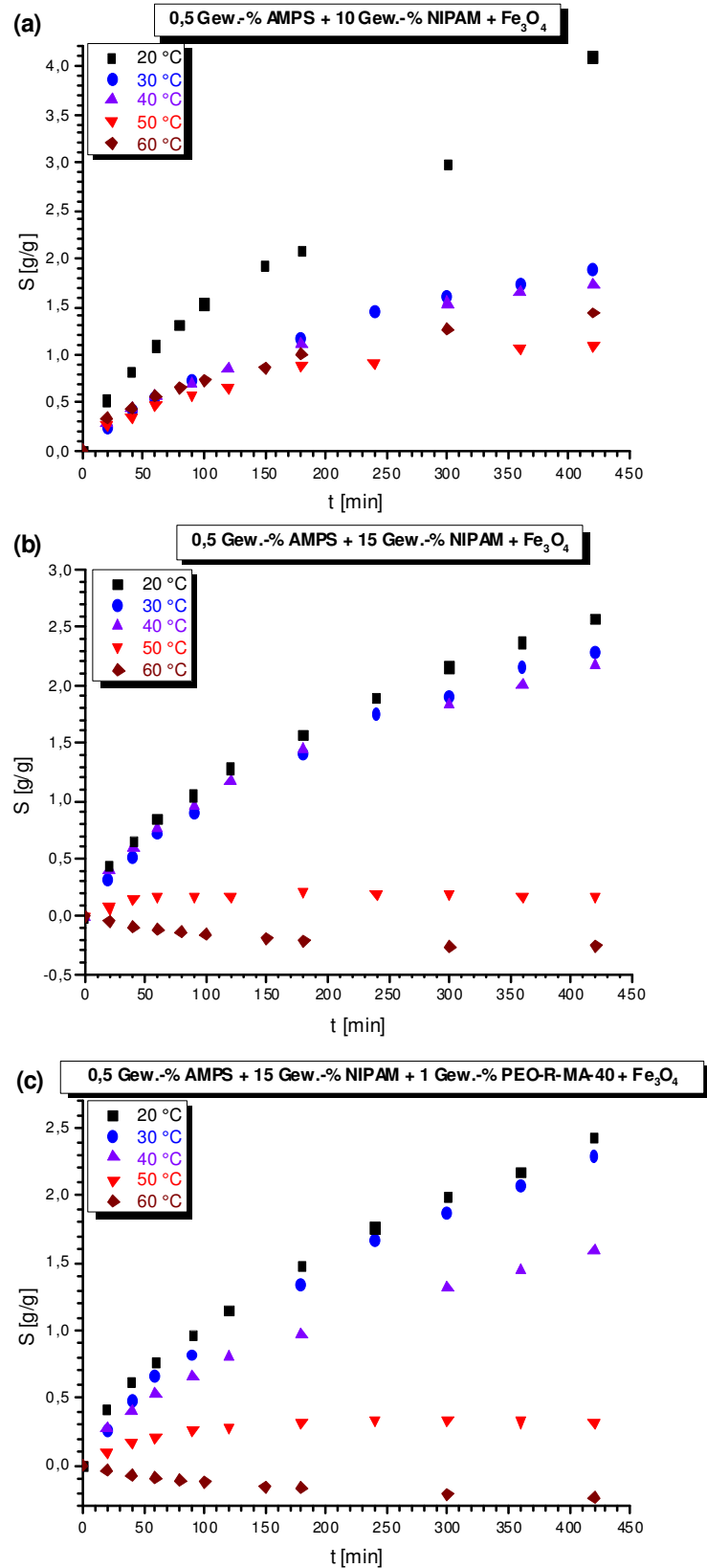


Abbildung 4.4.13: Auftragung des Quellgrads S gegen die Zeit von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM (a), mit 15 Gew.-% NIPAM (b) oder mit 15 Gew.-% NIPAM und 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 (c) bei 20, 30, 40, 50 oder 60 °C.

4.4.1.4 MAGNETISCHE EIGENSCHAFTEN DER HERGESTELLTEN FERROGELE

Nach der Charakterisierung der Hydrogele mit und ohne Nanopartikel und der Nanopartikel selbst wurden die magnetischen Eigenschaften der funktionalisierten Hydrogele untersucht. Die VSM-Messungen wurden sowohl von gequollenen als auch getrockneten Gelen bei Raumtemperatur durchgeführt (s. Exp. Teil 6.3.16). Abbildung 4.4.14 zeigt die gemessenen Hysterese-Kurven der funktionalisierten Hydrogele. Aufgetragen ist die normierte Magnetisierung gegen die Feldstärke. Betrachtet man zuerst die gesamte Messung (Abb. 4.4.14a-c), scheinen die hergestellten Partikel ein superparamagnetisches Verhalten aufzuweisen. Vergrößert man den Ausschnitt, in dem die Feldstärke nahe null ist, erkennt man eine leichte Hysterese-Kurve (Abb. 4.4.14d-f). Wie schon in Kapitel 2.5.1 beschrieben, bestehen Partikel unterhalb eines kritischen Volumens aus einer einzigen magnetischen Domäne, es liegen also sogenannte Eindomänenpartikel vor. Der kritische Durchmesser von Magnetit-Partikeln beträgt 128 nm.^[185] Liegen nur Eindomänenpartikel vor, dann zeigen diese Partikel beim Überwinden der Anisotropiebarriere keine Hysterese und es liegt ein superparamagnetisches Verhalten vor. Die entstandenen Partikel im Hydrogel weisen eine Größe von 60 bis 180 nm auf. Damit haben einige Partikel den kritischen Durchmesser überschritten. Dadurch zeigen nicht alle Partikel ein superparamagnetisches Verhalten.

Die Messungen zeigen auch, dass die normierte Remanenz (M_R/M_S) unabhängig vom NIPAM-Gehalt ist. Sie steigt aber mit steigendem Tensidgehalt (PEO-R-MA-40) von 0,20 auf 0,27. Dagegen sinkt die Koerzitivitätsfeldstärke (H_C) mit zunehmendem NIPAM-Gehalt von 0,96 auf 1,60 kAm⁻¹. Ist ein nichtionisches Tensid einpolymerisiert, steigt sie von 0,99 auf 2,33 kAm⁻¹. Der Partikelgehalt (μ) lässt sich über die Sättigungsmagnetisierung eines Feststoffs von Magnetit von 86,5 Am²kg⁻¹^[216,217] berechnen. Der berechnete Gehalt steigt minimal mit steigendem NIPAM-Gehalt von 0,07481 auf 0,07998% an. Der Partikelgehalt bleibt bei Zugabe des nichtionischen Tensids gleich. In Tabelle 4.7.2 sind die Kenngrößen der VSM-Messungen der Co- und Terpolymergele im gequollenen Zustand aufgelistet.

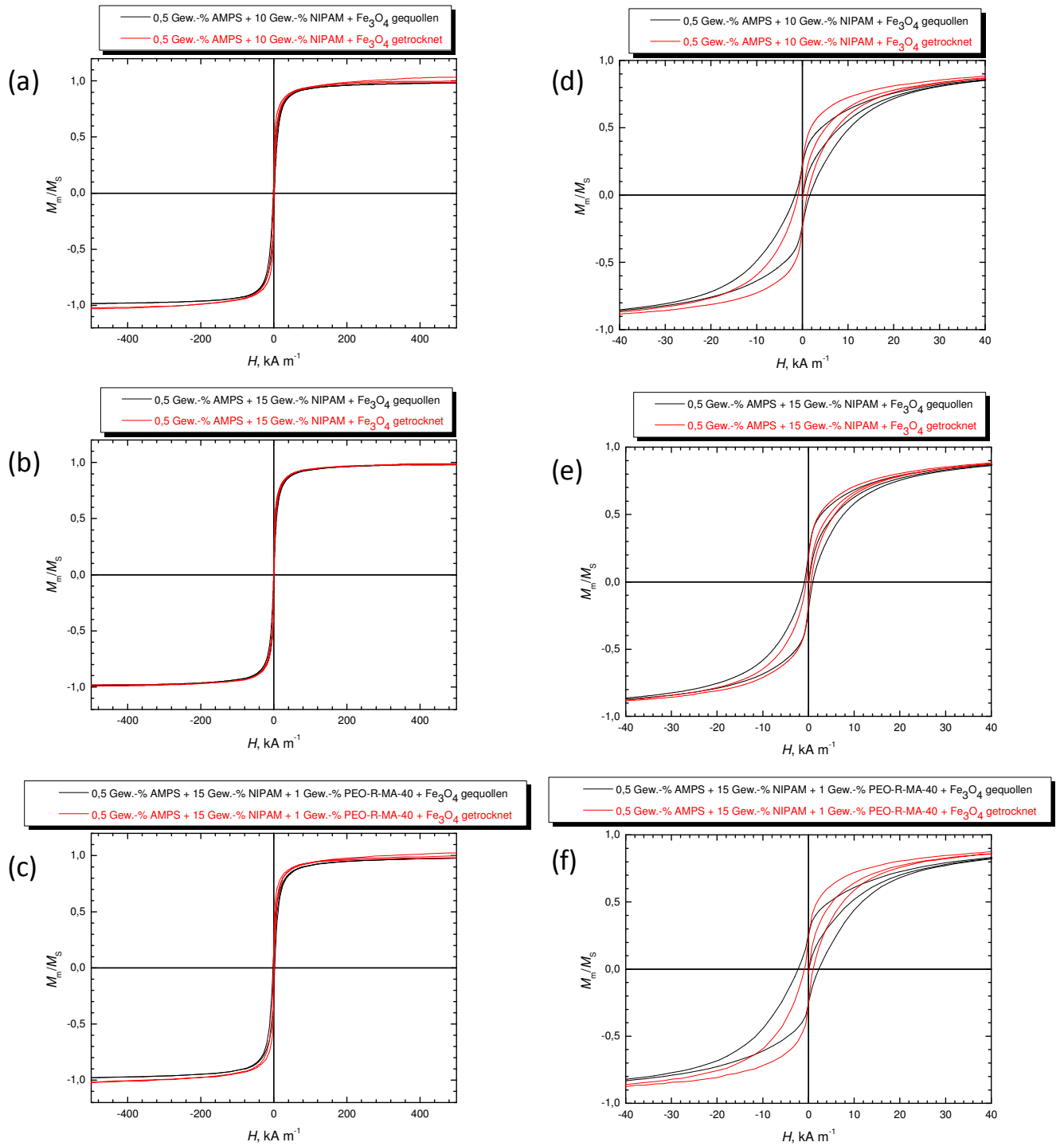


Abbildung 4.4.14: Auftragung der normierten Magnetisierung gegen die Feldstärke von gequollenen und getrockneten Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM (a), 0,5 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM (b) oder 0,5 Gew.-% AMPS, 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 und 15 Gew.-% NIPAM (c). In (d) bis (f) sind vergrößerte Feldstärkebereiche für die in (a) bis (c) dargestellten Messungen gezeigt.

Die funktionalisierten Hydrogele könnten im Bereich der Hyperthermie Anwendung finden. Dazu wurde die spezifische Heizleistung des Gels mit Hilfe eines Hochfrequenz-Generators gemessen (s. Exp. Teil 6.3.17). Zuerst wurde das Hydrogel in einem 5 mL Behälter polymerisiert. Danach wurde es funktionalisiert, getrocknet und in einem 5 mL Behälter auf ihr Ausgangsgewicht gequollen. Schließlich wurde die Hydrogel-Probe in einer magnetischen Spule so platziert, dass das Probengefäß die Spule nicht berührte. In die Probe wurde ein Temperaturdetektor eingeführt und ein entsprechender Verschluss auf dem Probengefäß angebracht (Abb. 4.4.15).

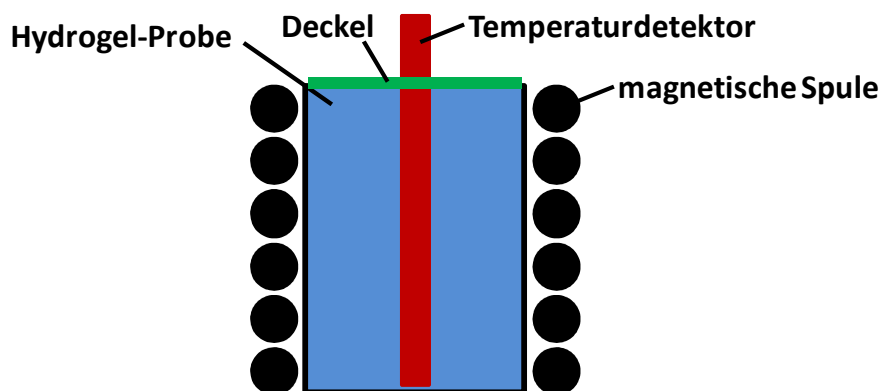


Abbildung 4.4.15: Schematische Darstellung der Messung eines Hydrogels mit Hilfe eines Hochfrequenz-Generators.

Durch die magnetische Spule um das Hydrogel herum wird ein wechselndes Magnetfeld induziert. In diesem Feld richten sich die magnetischen Anteile des Gels (die Nanopartikel) nach dem Magnetfeld aus (Abb. 4.4.16). Durch diese Bewegung (Brown-Relaxation) entsteht Reibung zwischen dem Polymernetzwerk und den Nanopartikeln, und das Gel erwärmt sich.

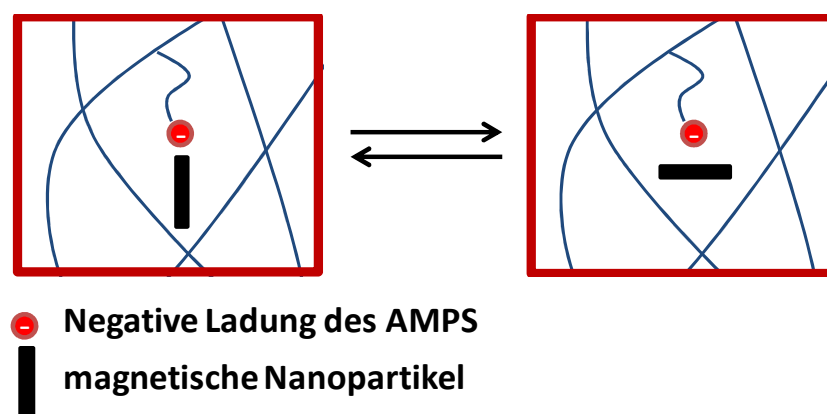


Abbildung 4.4.16: Schematische Darstellung der Brown-Relaxation anhand von stäbchenförmigen Partikeln.

Abbildung 4.4.17 zeigt die Erwärmung der Hydrogele in einem magnetischen Wechselfeld. Die funktionalisierten Copolymerhydrogele aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 bzw. 15 Gew.-% NIPAM zeigen in den ersten 15 Minuten eine ähnliche Steigung in der Heizleistung (Abb. 4.4.17a). Enthält das Gel zusätzlich ein nichtionisches Tensid, ist die Steigung größer. Dabei erreichen Hydrogele ohne Tensid nach 15 Minuten eine Temperatur von circa 41 °C und das Gel mit Tensid 52 °C. Die Messungen wurden für das Gel mit 0,5 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM über 60 Minuten lang (Abb. 4.4.17b), für das Gel mit 0,5 Gew.-% AMPS, 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 und 15 Gew.-% NIPAM über 90 Minuten lang (Abb. 4.4.17c) durchgeführt. Bei beiden Messungen erkennt man, dass die Messung auf ein Plateau zuläuft. Das Hydrogel ohne Tensid zeigt eine maximale Temperatur von 50 °C nach ungefähr 50 Minuten und das Gel mit Tensid eine Temperatur von 67 °C nach 60 Minuten. Der Unterschied liegt an der Vernetzungsdichte der Gele. Das Gel ohne Tensid weist eine niedrigere auf als das Gel mit Tensid. Durch eine höhere Vernetzungsdichte entsteht mehr Reibung. Dadurch kann eine höhere Temperatur erreicht werden. Beim Plateau liegt ein Gleichgewicht zwischen der Erwärmung des Hydrogels durch das äußere Magnetfeld und der Abkühlung durch die Raumtemperatur, auf Grund der Wärmeableitung zwischen der Außenseite des Gels und der Umgebungsluft, vor. Beide Hydrogele könnten für Hyperthermie eingesetzt werden. Allerdings zeigt das Gel mit Tensid eine schnellere und höhere Erwärmung.

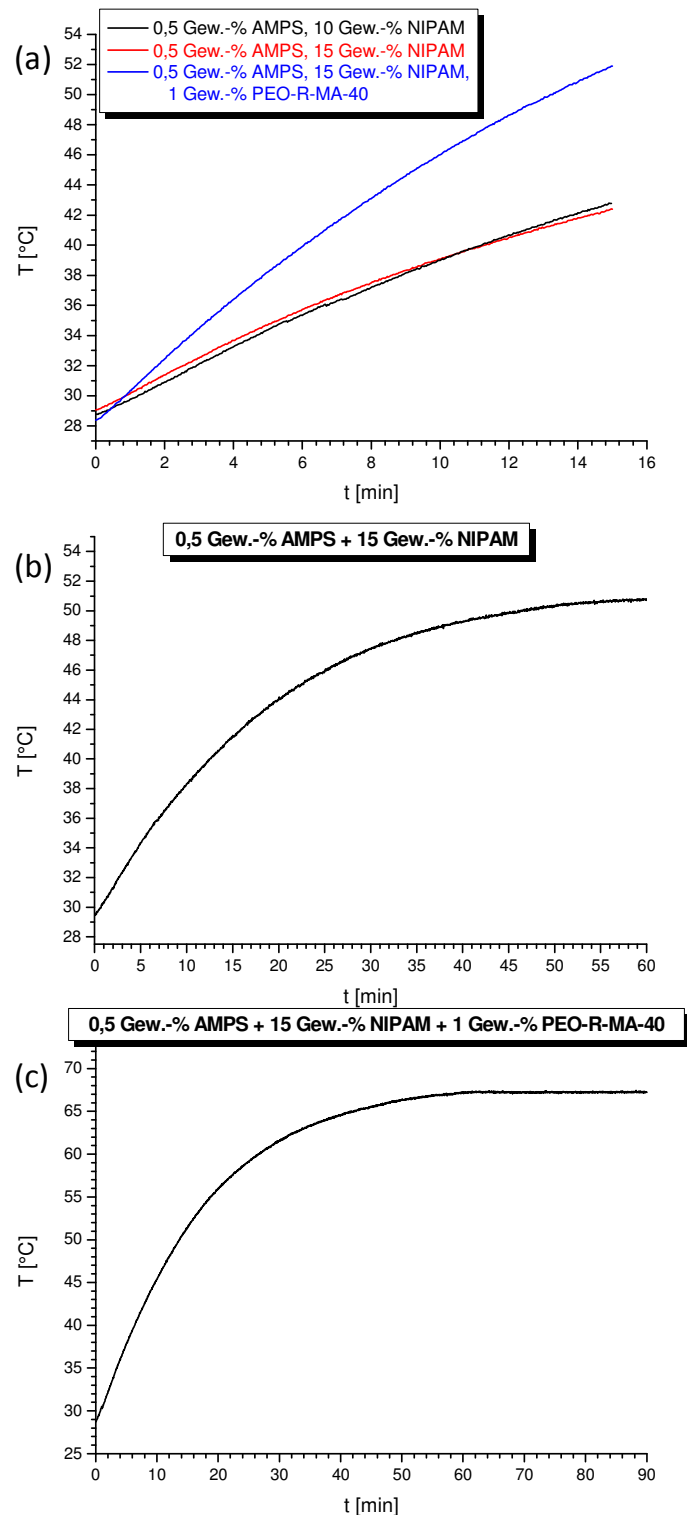


Abbildung 4.4.17: Auftragung der Temperatur der funktionalisierten Co- und Terpolymerhydrogele gegen die Zeit im Magnetfeld, Gele bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS, 10 oder 15 Gew.-% NIPAM und 0 oder 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 Zeitdauer 15 Minuten (a), 0,5 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM Zeitdauer 60 Minuten (b) 0,5 Gew.-% AMPS, 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 und 15 Gew.-% NIPAM Zeitdauer 90 Minuten (c).

Vergleicht man die Quellmessungen der funktionalisierten Hydrogele bei 20, 30, 40, 50 und 60 °C (Kapitel 4.4.1.3), mit der Erwärmung des Gels im äußeren Magnetfeld, so muss das Gel mit Tensid eine Phasenumwandlung zeigen. Das tensidhaltige Gel muss schrumpfen, weil es sich im Feld auf 67 °C erwärmt. Die Gele ohne Tensid schrumpfen erst bei Temperaturen über 50 °C. Da diese Temperatur im Magnetfeld nicht erreicht wurde, wird durch das Feld kein Phasenübergang bewirkt. Allerdings zeigen die Transmissionsmessungen, dass die unfunktionalisierten Gele schon bei niedrigeren Temperaturen eine Trübung aufweisen, aber durch den osmotischen Druck, ausgelöst vom AMPS, quellen die Gele trotzdem. Dies könnte bei den funktionalisierten Gelen auch der Fall sein. Durch die starke Färbung der Gele sind allerdings keine Transmissionsmessungen möglich.

Aus der Steigung der Heizkurven und dem Partikelgehalt im Hydrogel lässt sich die spezifische Heizleistung (*SHP*) berechnen. Die *SHP*-Werte der verwendeten funktionalisierten Hydrogele reichen von 77 bis 137 Wg⁻¹ (Tabelle 4.4.2). Die höchste Heizleistung zeigt das Hydrogel mit Tensid. Dies kann von der höheren Netzwerkdicke herrühren, wodurch eine höhere Reibung zustande kommt.

Tabelle 4.4.2: Sättigungsmagnetisierung (M_S), Partikelgehalt (μ), normierte Remanenz (M_R/M_S), Koerzitivitätsfeldstärke (H_C) und spezifische Heizleistung (*SHP*) der funktionalisierten Co- und Terpolymerhydrogele.

	0,5 Gew.-% AMPS 10 Gew.-% NIPAM	0,5 Gew.-% AMPS 15 Gew.-% NIPAM	0,5 Gew.-% AMPS 1 Gew.-% PEO-R-MA-40 15 Gew.-% NIPAM
$M_S[\text{Am}^2\text{kg}^{-1}]$	0,065	0,0694	0,069
$\mu[\%]$	0,07481	0,07998	0,07998
M_R/M_S	0,22	0,20	0,27
$H_C[\text{kAm}^{-1}]$	1,60	0,96	2,33
<i>SHP</i> [Wg ⁻¹]	88,42	77,42	137,25

Die hergestellten Co- und Terpolymerhydrogele bestehend aus AMPS, NIPAM und einem nichtionischen Tensid zeigen ein temperaturreversibles Phasenverhalten. Dieses kann bei geringen Temperaturen durch einen hohen AMPS-Gehalt aufgehoben werden, da durch AMPS ein osmotischer Druck durch die negative Ladung entsteht. Außerdem verbreitern AMPS und das nichtionische Tensid PEO-R-MA-40 den Temperaturbereich des Phasenübergangs wegen der vergrößerten Hydrophilie des Netzwerks.

Magnetit-Nanopartikel konnten erfolgreich hergestellt werden. Allerdings zeigten die XPS-Messungen, dass neben dem Hauptprodukt Magnetit auch kleine Mengen an Wüstit und Maghemit entstanden waren. Die Nanopartikel bestehen aus stäbchenförmigen Nanokristallen. Sättigungsmagnetisierung, Partikelanteil und normierte Remanenz der Partikel sind insgesamt sehr ähnlich. Bedingt durch die höhere Netzwerkdichte ist die spezifische Heizleistung für das Hydrogel mit Tensid am höchsten. Die Hydrogele ohne Tensid könnten für eine Hyperthermie-Anwendung verwendet werden, da die Temperatur nach 50 Minuten knapp 50 °C, erzeugt durch ein äußeres magnetisches Wechselfeld, beträgt. Die Messungen in einem magnetischen Wechselfeld zeigten auch eine Phasenumwandlung der Gele mit 1 Gew.-% PEO-R-MA-40. Dadurch wurde ein bifunktionelles Hydrogel hergestellt, dass sowohl durch ein äußeres magnetisches Feld als auch durch Temperaturerhöhung eine Phasenumwandlung zeigt.

4.4.2 HYDROGELE MIT ANTIMIKROBIELLEN EIGENSCHAFTEN

Das Element Silber wird häufig in der Medizin verwendet, weil es das giftigste Element gegenüber Mikroorganismen ist und es keine bekannten Bakterienstämme gibt, die gegen dieses Element resistent sind. Außerdem ist die Toxizität gegenüber Zellen von Säugetieren sehr gering. Seit der Antike ist die desinfizierende Wirkung von Silber bekannt. Die antimikrobielle Wirkung macht sich die Medizin heute schon bei Zahnbehandlungen, Kathetern, Brandwunden und orthopädischen Infektionen zu Nutze. Da es einige Antibiotika-resistente Bakterienstämme gibt, rückt die antimikrobielle Eigenschaft des Silbers wieder stark in den Vordergrund.^[218] Dieser Effekt wurde zum Beispiel anhand des *S. aureus* (*Staphylococcus aureus*) nachgewiesen.^[186,219]

Es gibt verschiedene Methoden, Silber-Nanopartikel herzustellen. Ballauff et al. und Pal et al. reduzierten Silbernitrat mit Natriumborhydrid und nutzten die Partikel zur Reduktion aromatischer Amine.^[48,113,220] Silbernitrat wurde auch schon erfolgreich mit Ascorbinsäure^[221], Aminen^[222] oder auch mit einem nichtionischen Tensid^[223] reduziert. Bei der Reduktion mit einem nichtionischen Tensid wird die Oxyethylen-Gruppe oxidiert.^[223] In dieser Arbeit werden die Silber-Nanopartikel durch die Reduktion von Silbernitrat durch Natriumborhydrid hergestellt. Die Copolymerhydrogele mit Silber-Nanopartikeln selbst sollen hinsichtlich der Partikelgröße und der resultierenden antimikrobiellen Fähigkeit charakterisiert werden.

4.4.2.1 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG

Die Silber-Nanopartikel wurden in Anlehnung an die Literatur^[113] synthetisiert. Da die Hydrogele über einen Gegenionenaustausch funktionalisiert werden sollen, wurde in den ersten Versuchen AMPS (Natrium-2-Acrylamido-2-methyl-1-propan-sulfonat)/NIPAM-Copolymerhydrogele verwendet, da Silber im Silbernitrat positiv geladen ist. Geht man jedoch davon aus, dass nach der Reduktion die Silbernanopartikel -wie auch Palladium- und Platin-Nanopartikel durch die Komplexbildung mit den Borationen- negativ geladen sind^[123,124], würden die Partikel aus dem Hydrogel herausdiffundieren. Aber die bekannten Silberborhydrid-Verbindungen zersetzen sich oberhalb von -30 °C, wobei elementares Silber zurückbleibt.^[224] Abbildung 4.4.18 zeigt ein Copolymerhydrogel mit AMPS und NIPAM vor (links) und nach der Funktionalisierung (Mitte), und nach der Reduktion mit Natriumborhydrid (rechts). Nach der Funktionalisierung mit Silbernitrat ist das Gel gelb und nach der Reduktion mit Natriumborhydrid ist das Hydrogel schwarz mit einem silbernen Schimmer. EDX-Messungen (Anhang, Abbildung A18) bestätigten, dass sich nach der Funktionalisierung und nach der Reduktion Silber im Gel befindet.

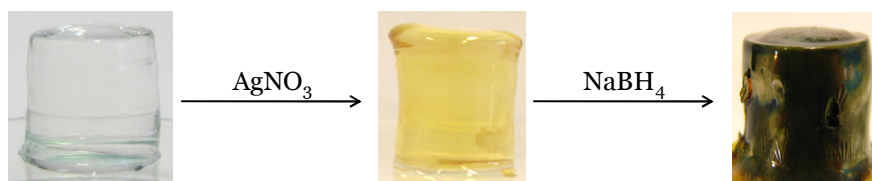


Abbildung 4.4.18: Photographische Darstellung von Copolymerhydrogelen mit AMPS und NIPAM vor der Funktionalisierung (links), nach der Funktionalisierung mit Silbernitrat (Mitte) und nach der Reduktion mit Natriumborhydrid (rechts).

Die Hydrogele wurden nach der Charakterisierung für antimikrobielle Tests verwendet (s. Exp. Teil 6.3.11). Bei diesen Tests wurde das Gel in einer Nährlösung gequollen, bevor es auf einer Petrischale dem Bakterium *S. aureus* ausgesetzt wurde. Zum Vergleich wurde die Nährlösung, in dem das Gel gequollen wurde, auch mit dem Bakterium versetzt. Es zeigte sich, dass das Bakterium in der Nährlösung nicht wachsen konnte, was bedeutet, dass Silberpartikel aus dem Hydrogel herausdiffundieren. Anschließende antimikrobielle Untersuchungen zeigten, dass das Silber sehr schnell aus dem Gel herausgewaschen wurden war und das Hydrogel sogar die intensive Farbe vollständig verlor.

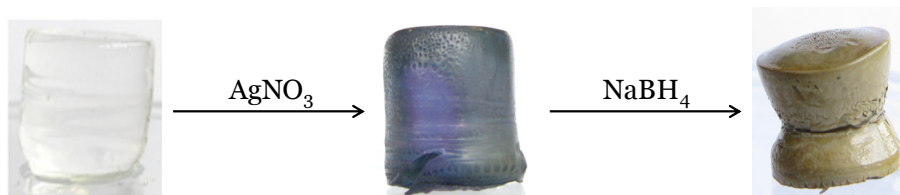


Abbildung 4.4.19: Photographische Darstellung eines Copolymerhydrogels mit einem kationischen Tensid vor der Funktionalisierung (links), nach der Funktionalisierung mit Silbernitrat (Mitte) und nach der Reduktion mit Natriumborhydrid (rechts).

Da das Silber sehr schnell aus dem Gel herausdiffundierte, lag die Vermutung nahe, dass sich ein neuer Silberborhydrid-Komplex gebildet haben könnte, der insgesamt negativ geladen war und sich nicht zersetzte. Daher wurden in den nächsten Versuchen Gele mit kationischen Tensiden verwendet und wie beschrieben in Silbernitrat gequollen. Danach wurden die Gele gewaschen, um das entstandene Silberbromid zu entfernen. Anschließend wurde das Gel erneut in Silbernitrat gequollen, damit wieder Silberkationen ins Hydrogel eindringen. Um das Auswaschen der Silberkationen zu vermeiden, wurde das Gel kurz auf 50 °C erhitzt und sofort in einer Natriumborhydrid-Lösung gequollen. Das Hydrogel färbte sich nach der Funktionalisierung mit Silbernitrat grau-lila (Abb. 4.4.19 Mitte) und nach der Reduktion mit Natriumborhydrid grau-gelblich (Abb. 4.4.19 rechts). Die funktionalisierten Hydrogele wurden im Anschluss, wie im Exp. Teil 6.3.7 beschrieben, gewaschen und durch EDX-Messungen charakterisiert.

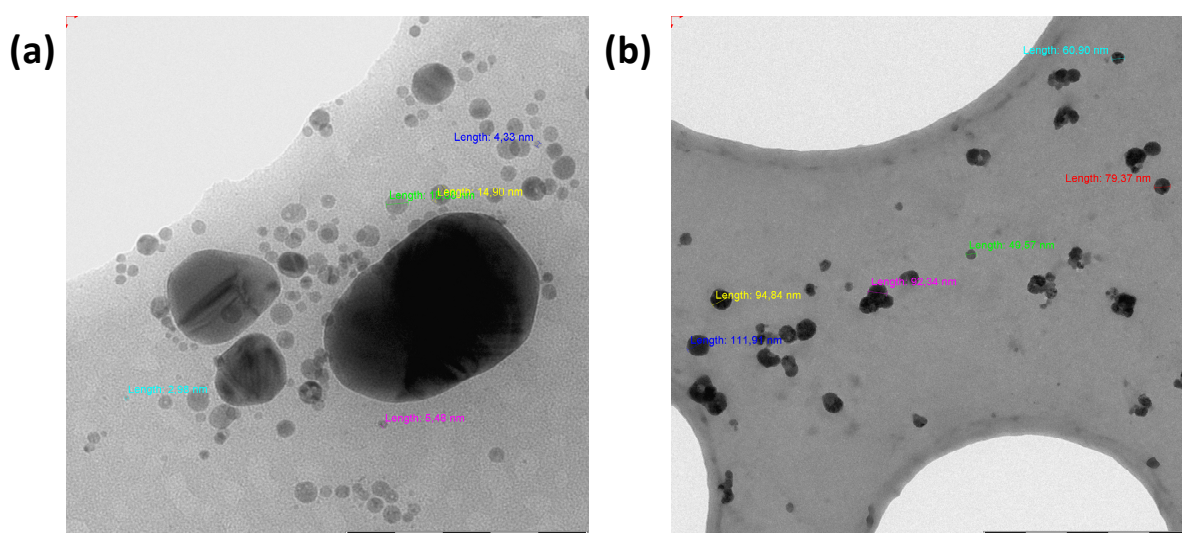


Abbildung 4.4.20: TEM-Aufnahmen von Silber-Partikeln aus Copolymerhydrogelen, mechanisch abgetrennt (a) und in Waschzyklen herausgespült (b).

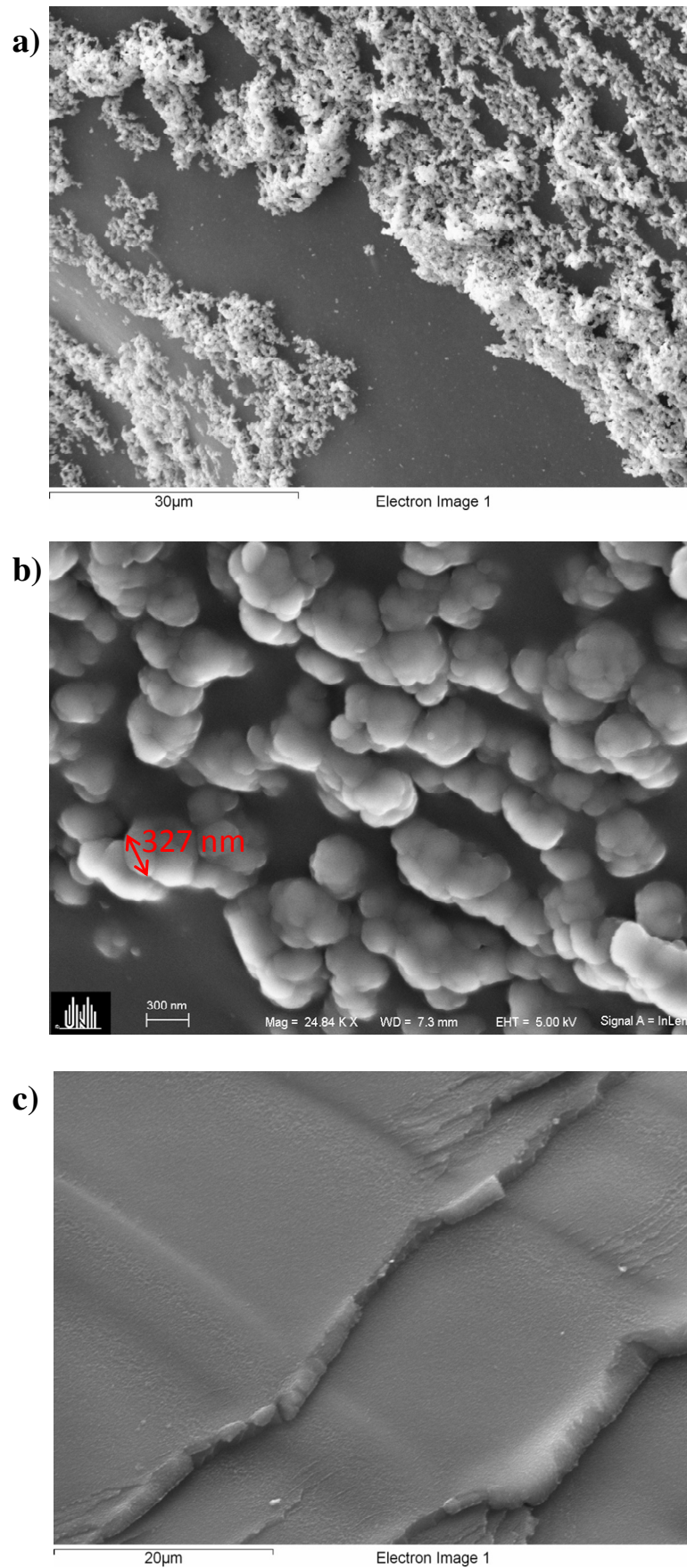


Abbildung 4.4.21: REM-Aufnahmen eines Copolymerhydrogels funktionalisiert mit Silber-Nanopartikeln, aufgenommen an der Oberfläche (a), vergrößert (b) und im Inneren des Gels (c).

Die EDX-Messungen (Anhang, Abbildung A19–A22) zeigten, dass die Partikel, die in den REM-Aufnahmen auf der Geloberfläche zu sehen waren (Abb. 4.4.21a und b) Silberpartikel sind. Jedoch hatten die Partikel einen ca. 300 nm großen Durchmesser (Abb. 4.4.21b). Zudem erkennt man auf den REM-Aufnahmen, dass die Partikel nicht gleichmäßig über die Geloberfläche verteilt sind (Abb. 4.4.21a). Eine erneute EDX-Messung an einer Innenseite des Hydrogels ergab, dass im Inneren des Gels keine Silberpartikel zu finden sind. Auf der REM-Aufnahme erkennt man zusätzlich eine glatte Oberfläche (Abb. 4.4.21c). Für dieses Phänomen gibt es zwei Möglichkeiten. Einmal kann es sein, dass die Partikel aus dem Gel herausdiffundieren, weil sie sich wegen ihres großen Durchmessers nicht um die Mizellenoberfläche herum anordnen können. Zum anderen ist es möglich, dass die Silberionen vor der Reduktion mit Natriumborhydrid nur in der Nähe der Geloberfläche vorhanden waren. Spätere TEM-Aufnahmen zeigen (Abb. 4.4.20), dass die Größe der Nanopartikel im Gel zwischen 2 und 170 nm schwankt.

Antimikrobielle Tests ergaben, dass auch bei diesen Gelen die Partikel aus dem Gel herausdiffundierten. Ein mit Silber-Partikeln funktionalisiertes Hydrogel wurde daraufhin zehnmal in Milli Q Wasser gequollen und geschrumpft. Das Wasser wurde dann im TEM auf Silber-Partikel hin untersucht und es zeigte sich, dass hauptsächlich kleine Partikel zwischen 60 und 120 nm aus dem Gel herausgespült wurden (Abb. 4.4.20).

Aufgrund der negativen Ergebnisse wurden die Hydrogele mit kationischem Tensid in einer anderen Reihenfolge funktionalisiert. So wurden die Hydrogele zuerst in Natriumborhydrid gequollen, um die Bromidionen gegen Borhydridionen auszutauschen. Die Farbe der Gele änderte sich dabei nicht. EDX-Messungen (Anhang, Abbildung A23) konnten jedoch bestätigen, dass nach diesem Schritt kein Brom mehr im Gel vorhanden war. Leider konnte auch Bor nicht eindeutig nachgewiesen werden, da bei EDX-Messungen die Signale von Kohlenstoff und Bor nahe beieinander liegen. Der zweite Schritt der Funktionalisierung war das Einbringen von Silberkationen in das Gel, damit diese von den Borhydridionen reduziert werden. Die Farbe der Gele änderte sich von farblos nach gelb-orange (Abb. 4.4.22).



Abbildung 4.4.22: Darstellung der Hydrogele mit 10 Gew.-% NIPAM und 0,5 Gew.-% MEDDAB (links), 1 Gew.-% (Mitte) und 1,5 Gew.-% (rechts) funktionalisiert mit NaBH_4 und anschließend mit AgNO_3 .

Abbildung 4.4.22 zeigt Copolymerhydrogele mit verschiedenen Konzentrationen eines kationischen Tensids, die mit Silbernanopartikeln funktionalisiert waren. Mit steigender Tensidkonzentration ist das Gel nach der Funktionalisierung intensiver gefärbt. Die EDX-Messungen ergaben aber, dass an den gemessenen Stellen kein Silber vorhanden ist. Wahrscheinlich wurden die Borhydridionen gegen Nitrationen ausgetauscht und die Silber-Nanopartikel konnten nicht im Gel fixiert werden.

4.4.2.2 ANTIMIKROBIELLER EFFEKT VON SILBER-NANOPARTIKELN

Die antimikrobielle Wirkung der Copolymerhydrogele bestehend aus NIPAM und einem kationischen Tensid wurde mit *Staphylococcus aureus* überprüft. Dazu wurden die Gele auf einer Petrischale vorgelegt und mit einem TOP-Agar mit *S. aureus* überzogen (s. Exp. Teil 6.3.11). Als Negativkontrolle wurde ein Copolymerhydrogel bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM, funktionalisiert mit Gold-Nanopartikeln, verwendet. Außerdem wurden Gele bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB, AUTMAB oder MUTMAB mit 10 Gew.-% NIPAM, funktionalisiert mit Silber-Partikeln, verwendet.

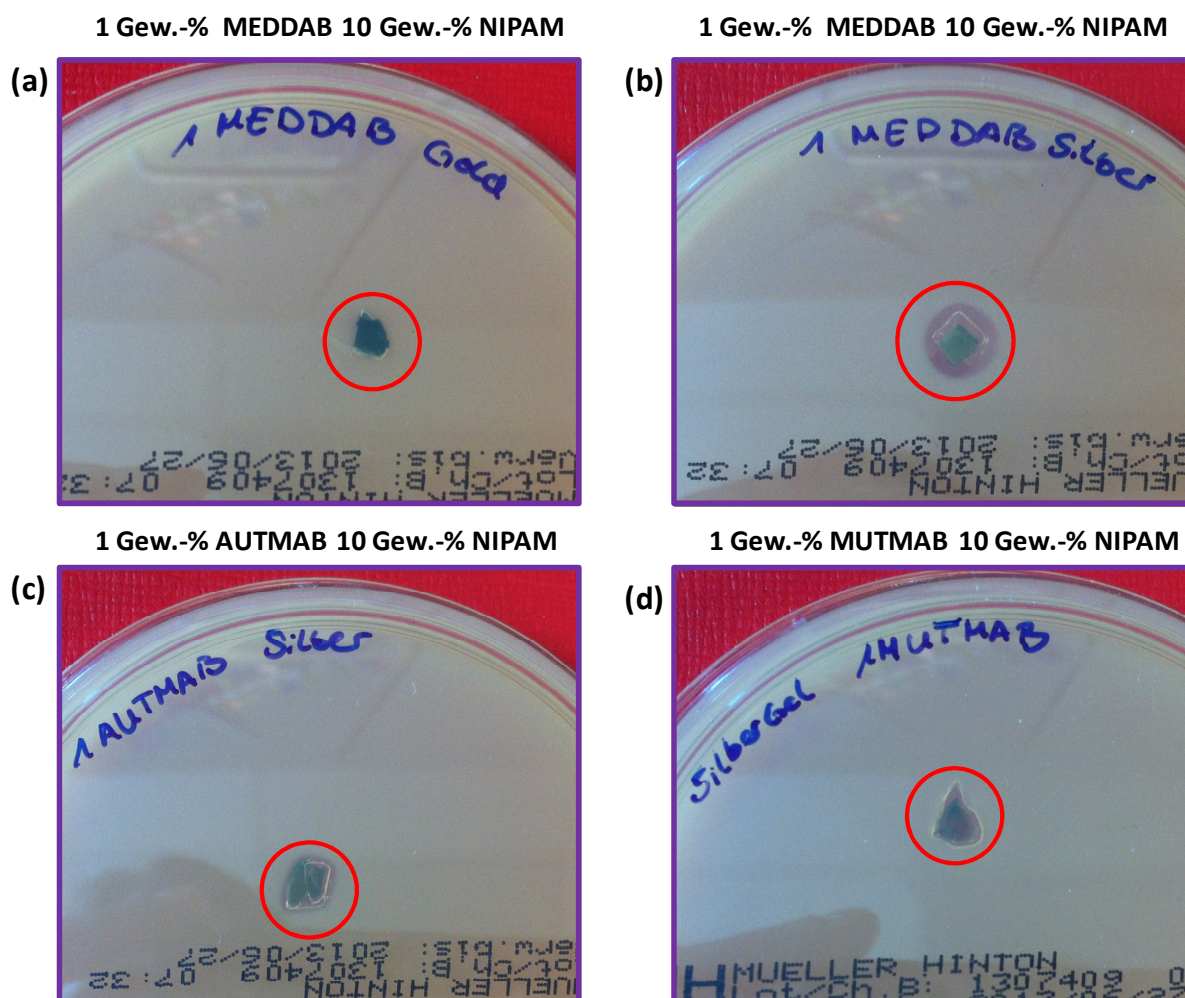


Abbildung 4.4.23: Antimikrobielle Tests mit dem TOP-Agar USA300 (*S. aureus*). Getestet wurde die Negativprobe eines Gels aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM mit Gold-Nanopartikeln (a), und Copolymerhydrogele mit Silber-Partikeln bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM (b), 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM (c) und 1 Gew.-% MUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM (d).

Die Negativprobe (Abb. 4.4.23a) zeigt, dass nach einer Funktionalisierung und Reduktion mit Natriumborhydrid keine Substanzen im Gel vorhanden sind, die antimikrobiell wirken. Daher kann ein antimikrobieller Effekt der übrigen Gele ganz den Silber-Partikeln zugeschrieben werden. Ein Hemmhof zeigt die antimikrobielle Wirkung der Gele, und bezeichnet die abgestorbenen Bakterien. Dieser bildet sich um das Gel herum. Die Gele mit Silber-Partikeln zeigen alle einen unterschiedlich großen Hemmhof. Dabei ist der Hemmhof des MEDDAB/NIPAM-Gels am stärksten ausgeprägt. Auffällig ist, dass die Größe des Hemmhofs mit der Vernetzungsdichte des Hydrogels zusammenhängt. Dies lässt sich schlussfolgern, weil der Hemmhof mit steigender Vernetzungsdichte in der Reihenfolge der copolymerisierten Tenside $\text{MUTMAB} < \text{AUTMAB} < \text{MEDDAB}$ (Abb. 4.4.23c-d) im Gel zunimmt.

In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass Silber-Nanopartikel in Copolymerhydrogelen mit kationischen Tensidmonomeren erfolgreich synthetisiert werden können. Diese zeigen eine antimikrobielle Wirkung in Abhängigkeit von ihrer Vernetzungsdichte (MUTMAB<AUTMAB<MEDDAB). Allerdings ist es ein großes Problem, die Partikel im Gel zu fixieren. Wahrscheinlich liegt elementares Silber vor. Obwohl sich schon mehrere Arbeiten mit Silber-Nanopartikeln in Gelen und Polymernetzwerken beschäftigt haben, ist bisher noch nicht beobachtet worden, dass die Partikel aus dem Gel herausdiffundieren.^[48,113,219,220,223]

4.4.3 WIRKSTOFFFREISETZUNG

Im Bereich der Wirkstofffreisetzung wird der Einsatz von synthetischen Polymeren immer beliebter, vor allem von Hydrogelen. Der Einsatz von Copolymerhydrogelen wurde schon für die Bereiche der Wirkstoff^[225,226]-, Protein^[80,227,228]- und Enzym^[80]-Freisetzung untersucht. Dabei können Wirkstoffe auf verschiedenen Weg freigesetzt werden. Erstens kann die Freisetzung durch die kovalente Abspaltung des Wirkstoffes^[79,80,88,225,226,229,230] geschehen. Dabei wird zum Beispiel durch die Hydrolyse einer Seitenkette die freizusetzende Substanz abgespalten. Zweitens wird der Wirkstoff zunächst durch Diffusion in das Polymernetzwerk eingelagert und bei einer Quellung wieder freigesetzt.^[50,51,79,228,231–233] Drittens gibt es Freisetzungskonzepte, bei denen zum Beispiel der Wirkstoff in β -Cyclodextrin eingebettet und dann freigesetzt wird.^[227] Hauptsächlich wurden Gele mit NIPAM und Acrylsäure-Derivate untersucht.^[51,53,79,227,231,234] Dabei sollen die resultierenden Wirkstoffsysteme entweder als Implantate^[235] oder häufiger zur oralen Freisetzung^[88,229,232] eingesetzt werden. Zu diesem Zweck werden die Gele auf ihr Verhalten in einer simulierten Magensäure (SGF) und in einer phosphatgepufferten Lösung (PBS) charakterisiert.

Hydrogele, die zur oralen Wirkstofffreisetzung eingesetzt werden, müssen besondere Anforderungen erfüllen. Zusätzlich sollen durch die neuen Hydrogel-Systeme auch Probleme mit herkömmlichen Tabletten umgangen werden. Die Schwächen bekannter Polymer-Systeme sind die Bruchanfälligkeit nahe der Oberfläche und der ungewollte Abbau des Wirkstoffs, zum Beispiel in einer sauren Umgebung.^[236] Der Vorteil eines Hydrogels ist, dass der Wirkstoff vor der sauren Umgebung geschützt und dieser gegebenenfalls nur im Darm freigesetzt wird.^[236] Zur Freisetzung geeignete Systeme sollten im Körper den Wirkstoff so freisetzen, dass eine konstante Konzentration im Blutplasma vorliegt. Die Freisetzung sollte vorhersehbar und reproduzierbar sein. Das Gel sollte den Wirkstoff vor aktiven Substanzen im Körper schützen, bis sie dort angelangt sind, wo der Wirkstoff auch freigesetzt werden

soll. Nebenwirkungen sollten eliminiert und regelmäßige Dosierungen umgangen werden. Dadurch wird die Medikamenteneinnahme für den Patienten übersichtlicher und Überdosierungen können vermieden werden.^[79,236,237] Ein ideales Freisetzungssystem setzt anfangs etwas mehr frei, bis die Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich liegt, und danach setzt es diese Konzentration konstant weiter frei.^[79]

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Tieke konnten Friedrich und Kraus erfolgreich eine konstante Wirkstofffreisetzung aus den bekannten Copolymerhydrogelen durchführen.^[14,52] Friedrich wies eine lineare Wirkstofffreisetzung von Ibuprofen aus Copolymerhydrogelen bestehend aus NIPAM und einem nichtionischen Tensid in PBS bei 37 °C nach.^[14] Kraus fand in ihrer Masterarbeit eine lineare Wirkstofffreisetzung von Ibuprofen oder L-Dopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) aus Copolymerhydrogelen bestehend aus Acrylsäure und einem nichtionischen Tensid in SGF bei 37 °C.^[52] Um aber eine orale Eingabe zu simulieren, kann man davon ausgehen, dass sich das Hydrogel nur ein bis zwei Stunden im Magen aufhält und dann weiter durch den Darm wandert. Also müsste die Freisetzung zuerst in SGF für 2 Stunden erfolgen und anschließend in PBS. Daher wurden im ersten Teil des Kapitels der Wirkstofffreisetzung die bekannten Acrylsäure-Hydrogele verwendet, und die Freisetzung wurde sowohl in SGF als auch anschließend in PBS durchgeführt.

4.4.3.1 WIRKSTOFFFREISETZUNG AUS ACRYLSÄURE-HYDROGELEN UND NICHTIONISCHEN TENSIDMONOMEREN

Die verwendeten Acrylsäure-Hydrogele wurden ausführlich von Friedrich et al. charakterisiert und sind in Kapitel 2.4.3 beschrieben.^[14,42]

4.4.3.1.1 QUELLEIGENSCHAFTEN DER VERWENDETEN ACRYLSÄURE-HYDROGELE

Um an die Masterarbeit von Kraus^[52] anknüpfen zu können, wurden zuerst Quellmessungen in SGF für 2 Stunden und anschließend in PBS bei jeweils 37 °C durchgeführt (s. Exp. Teil 6.3.6). Die Hydrogele wurden entweder bei pH 2 oder bei pH 4 hergestellt. Bei pH 2 erhält man keine klaren, sondern trübe Hydrogele. Die Trübung rührt von der Komplexbildung zwischen den Polyethylenoxid-Gruppen des Tensids und der Acrylsäure her. Im Gegensatz dazu erhält man bei pH 4 klare Gele, da die Säure zum größten Teil deprotoniert vorliegt.^[41,52]

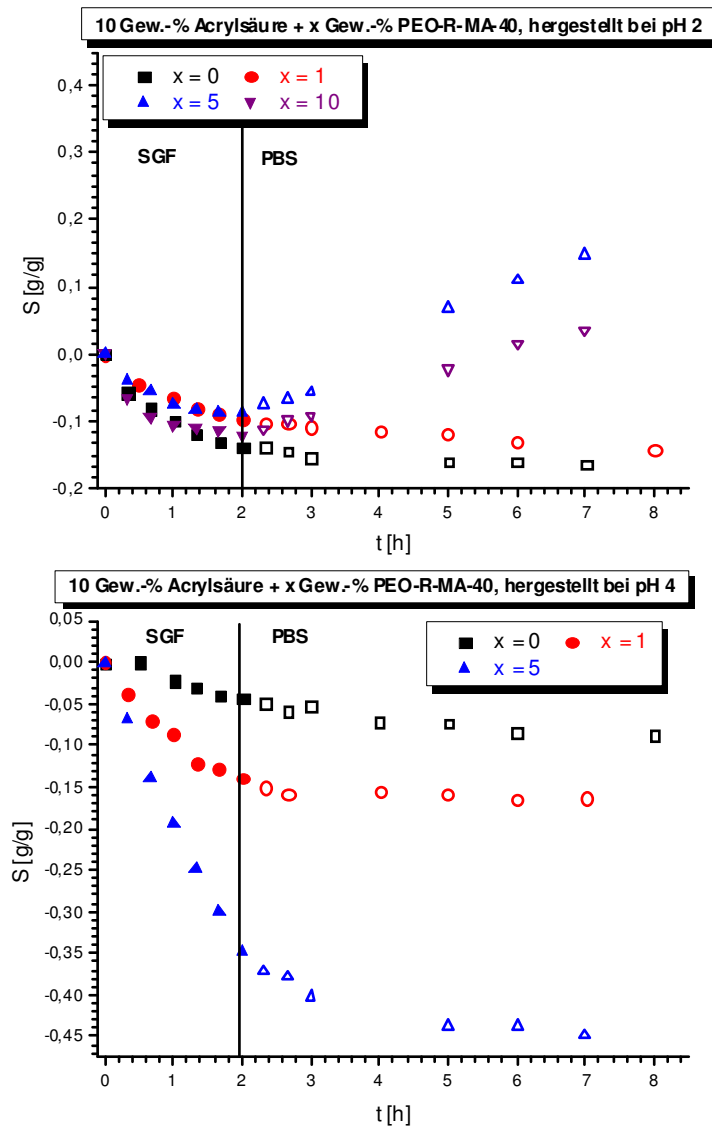


Abbildung 4.4.24: Auftragung des Quellgrads S gegen die Zeit t für Copolymerhydrogele bestehend aus 10 Gew.-% Acrylsäure und x Gew.-% PEO-R-MA-40, hergestellt bei pH 2 (oben) oder pH 4 (unten). Quellung in SGF (pH 1,2) und PBS (pH 6,8) bei jeweils 37 °C.

Abbildung 4.4.24 zeigt die Quellmessungen der Acrylsäure-Copolymerhydrogele hergestellt bei pH 2 (oben) oder bei pH 4 (unten). Die Quellung erfolgte zuerst in SGF (pH 1,2) und anschließend nach 2 Stunden in PBS (pH 6,8) bei jeweils 37 °C. Die Hydrogele, die bei pH 2 hergestellt worden sind, zeigen alle eine Verringerung des Quellgrads bis zu -0,13 g/g in SGF. Während der Quellung in SGF werden noch mehr Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Ethylenoxid-Gruppen des Tensids und der Acrylsäure gebildet, wodurch das Gel zu schrumpfen beginnt. Werden die Quellversuche in PBS (pH 6,8) sofort im Anschluss durchgeführt, dann ändert sich der Quellgrad der Hydrogele ohne und mit 1 Gew.-% Tensid nicht merklich. Das Gel scheint im Quellungsgleichgewicht zu stehen. Die Hydrogele mit 5

und 10 Gew.-% Tensid quellen in PBS bis zu einem Quellgrad von fast 0,2 g/g. Wegen der höheren Tensidkonzentration hat der erhöhte pH-Wert einen größeren Effekt auf das Quellverhalten des Gels. Die Wasserstoffbrückenbindungen brechen auf und die negativen Ladungen stoßen sich ab. Zusätzlich kommt noch hinzu, dass das nichtionische Tensid PEO-R-MA-40 ein sehr hydrophiles Molekül ist und dadurch der Quellvorgang begünstigt wird.

Bei pH 4 hergestellte Acrylsäure-Copolymerhydrogele zeigen anfänglich in SGF ein ähnliches Quellverhalten, der Quellgrad nimmt ab (Abb. 4.4.24 unten). Jedoch ist die Abnahme beim Hydrogel mit 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 stärker ausgeprägt und es schrumpft bis $S = -0,34$ g/g nach zwei Stunden in SGF. Außerdem lässt sich erkennen, dass bei steigender Tensidkonzentration der Quellgrad in SGF entsprechend abnimmt. Die bei pH 2 hergestellten Hydrogele zeigen einen ähnlichen Quellgrad nach 2 Stunden in SGF, aber es war keine Abhängigkeit vom Tensidgehalt erkennbar. Dagegen zeigen bei pH 4 hergestellte Copolymergele aus Acrylsäure und einem nichtionischen Tensid eine klare Abhängigkeit des Quellgrads vom Tensidgehalt. Der Grund ist, dass im Hydrogel im Gegensatz zu den bei pH 2 hergestellten Gelen kaum Wasserstoffbrückenbindungen vorliegen. Dadurch findet im Gel eine Umstrukturierung in SGF statt und das Gel schrumpft stärker. Werden die Gele dann in PBS (pH 6,8) gegeben, sinkt der Quellgrad etwas ab und ein Quellungsgleichgewicht stellt sich ein. Da der pH-Wert vor der Polymerisation im Gel eingestellt worden ist, existiert eine hohe Ionenstärke sowohl im Gel als auch außerhalb des Gels und das Gel schrumpft.^[79]

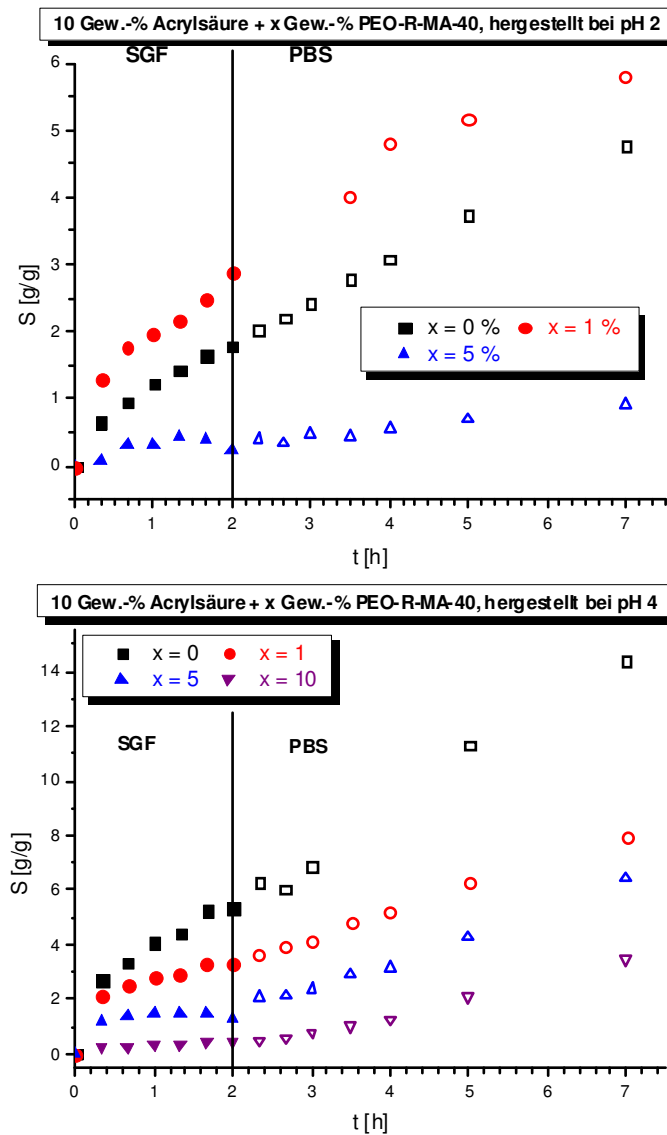


Abbildung 4.4.25: Auftragung des Quellgrads S gegen die Zeit t für getrocknete Copolymerhydrogele bestehend aus 10 Gew.-% Acrylsäure und x Gew.-% PEO-R-MA-40, hergestellt bei pH 2 (oben) oder pH 4 (unten), jeweils in SGF und PBS bei 37 °C.

Die Copolymerhydrogele wurden nicht nur im gequollen Zustand, wie nach der Polymerisation erhalten, verwendet, sondern auch im getrockneten Zustand. Zur Trocknung wurden die frisch hergestellten Hydrogele in einen Ofen für 7 Tage bei 50 °C gegeben und anschließend für die Quellmessungen eingesetzt (s. Exp. Teil 6.3.6).

Abbildung 4.4.25 zeigt die Quellmessungen in SGF und PBS für die getrockneten Acrylsäure-Copolymerhydrogele, die bei pH 2 (oben) oder pH 4 (unten) hergestellt wurden, bei jeweils 37 °C. Die getrockneten bei pH 2 hergestellten Hydrogele zeigen in SGF und PBS eine starke Quellung. S beträgt in SGF nach 2 Stunden bis zu 3 g/g und in PBS nach insgesamt 7 Stunden bis zu 6 g/g. Bei den getrockneten Hydrogelen zeigt sich eine Abhängigkeit der Quellung von

der Tensidkonzentration. Das Hydrogel mit 5 Gew.-% Tensid besaß den geringsten Quellgrad, sowohl in SGF ($S = 0,4 \text{ g/g}$) als auch in PBS ($S = 0,7 \text{ g/g}$). Der geringe Quellgrad ist zum einen auf die Wasserstoffbrückenbindungen und zum anderen auf die hohe Netzwerkdicke zurückzuführen. Bei den getrockneten Gelen ist das Netzwerk so stark kollabiert, dass das Gel erst an der Oberfläche quillt, bis schließlich das Wasser und die darin gelösten Ionen in das Gelinnere gelangen können. Da das Hydrogel mit 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 im Vergleich zu den anderen verwendeten Gelen mehr Wasserstoffbrückenbindungen aufweist, ist der Quellvorgang erheblich mehr behindert. Das Hydrogel mit 1 Gew.-% Tensid zeigt dagegen das stärkste Quellverhalten, da hier die Netzwerkdicke geringer ist. Außerdem bilden sich auch weniger Komplexe zwischen Tensid und Acrylsäure aus. Die getrockneten Copolymerhydrogele, die bei pH 4 hergestellt wurden, (Abb. 4.4.25 unten) zeigen noch höhere Quellgrade, da bei pH 4 die Wasserstoffbrückenbindungen nicht so stark ausgeprägt sind. Auch hier erkennt man den Zusammenhang zwischen der Netzwerkdicke und dem Quellverhalten. Mit steigendem Tensidgehalt nimmt der Quellgrad sowohl in SGF als auch in PBS mit sinkendem Tensidgehalt ab.

4.4.3.1.2 FREISETZUNGSVERHALTEN DER ACRYLSÄURE-HYDROGELE

Vor der eigentlichen Wirkstofffreisetzung aus Copolymerhydrogelen wurden die Extinktionskoeffizienten von Ibuprofen und L-Dopa UV-spektroskopisch ermittelt (Anhang, Abbildung A24–A25). Dies geschah, um die freigesetzte Konzentration des Wirkstoffes während der Freisetzung verfolgen zu können (s. Exp. Teil 6.3.15). In Tabelle 4.4.3 sind die Substanzen und die dazugehörigen Extinktionskoeffizienten in Milli-Q-Wasser aufgelistet. Da Ibuprofen zwei Maxima im UV-Spektrum zeigt, wurde zur Berechnung der Konzentration $\epsilon_{263 \text{ nm}} = 0,398 \text{ cm}^2\text{mmol}^{-1}$ verwendet.

Tabelle 4.4.3: Verwendete Wirkstoffe und ihre Extinktionskoeffizienten in Milli-Q-Wasser.

Substanz:	Wellenlänge (λ)	Extinktionskoeffizient (ϵ)
Ibuprofen	221 nm	$9,442 \text{ cm}^2\text{mmol}^{-1}$
	263 nm	$0,398 \text{ cm}^2\text{mmol}^{-1}$
L-Dopa	279 nm	$2,68 \text{ cm}^2\text{mmol}^{-1}$

Die Copolymerhydrogele wurden nach der Polymerisation 7 Tage lang in einem Ofen bei 50 °C getrocknet. Anschließend wurden sie in einer 1 mM Wirkstofflösung bei 20 °C bis auf ihr Ausgangsgewicht gequollen (Abb. 4.4.26), wie es im Experimentellen Teil 6.3.15 beschrieben ist. Danach wurden zwei Methoden für die Wirkstofffreisetzung angewendet. Einmal wurde der Wirkstoff aus einem gequollenen Gel freigesetzt, zum anderen aus einem getrockneten. Die Freisetzung erfolgte 2 Stunden in SGF (pH 1,2) und anschließend in PBS (pH 6,8) jeweils bei 37 °C, bis das Hydrogel keinen Wirkstoff mehr freisetzte, bzw. die Absorption sich nicht mehr veränderte.

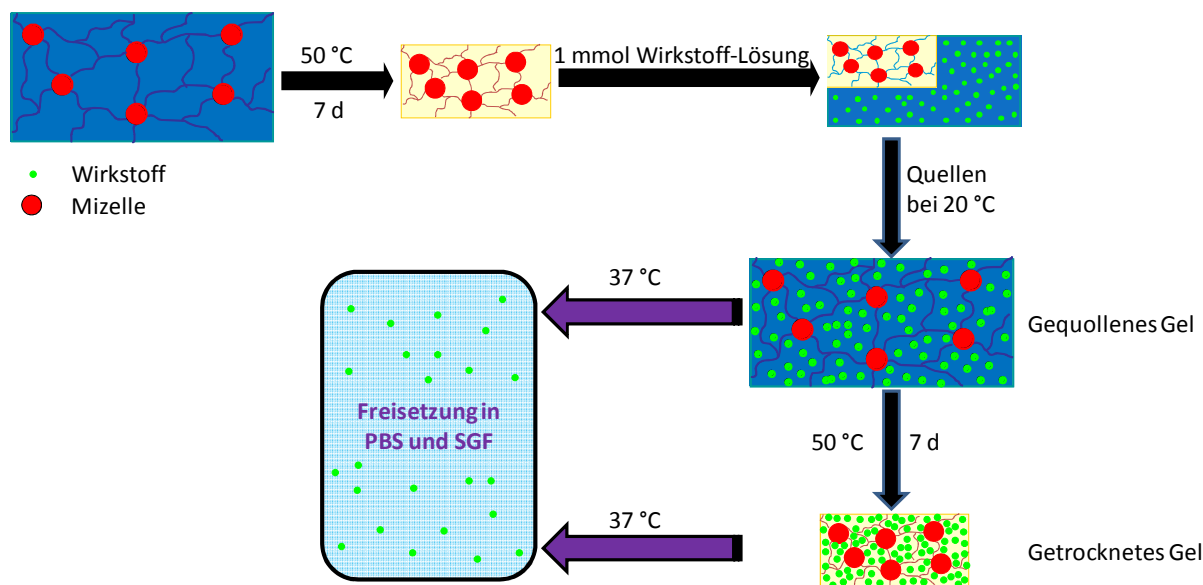


Abbildung 4.4.26: Beladung der Gele und anschließende Wirkstofffreisetzung.

Die Freisetzung von Ibuprofen aus gequollenen Copolymerhydrogelen ist in Abbildung 4.4.27 dargestellt. Zuerst erfolgte die Freisetzung in SGF für zwei Stunden und anschließend in PBS (s. Exp. Teil 6.3.15). Die bei pH 2 hergestellten Acrylsäuregele (Abb. 4.4.27 oben) zeigen in SGF eine konstante Freisetzungsrate bis zu 70%. Man kann aber keine Abhängigkeit zwischen Freisetungsverhalten und Tensidgehalt feststellen. In SGF schrumpfen die Gele. Dadurch wird der Wirkstoff aus dem Gel herausgespült. In PBS verlangsamt sich die Freisetzung und endet nach insgesamt 9 Stunden. Auch in PBS zeigt sich keine Beziehung zwischen dem Freisetungsverhalten und dem Tensidgehalt. Die Freisetzungskurve flacht ab, weil der Wirkstoff, der in der Nähe der Oberfläche war, schon in SGF freigesetzt worden war und der verbleibende Wirkstoff aus dem Hydrogel herausdiffundieren muss. Die Copolymerhydrogele, die bei pH 4 hergestellt wurden (Abb. 4.4.27 unten), zeigen in SGF ein lineares Freisetungsverhalten und bis zu 60% Ibuprofen werden freigesetzt. Auch hier ist keine Abhängigkeit zwischen Tensidgehalt und Freisetungsverhalten zu erkennen. Jedoch ist die

Freisetzung zu Beginn sehr hoch. Die Gele setzen dann aber langsamer frei als die bei pH 2 hergestellten Hydrogele. In PBS verlangsamt sich auch hier die Freisetzung und ist nach 10 Stunden beendet.

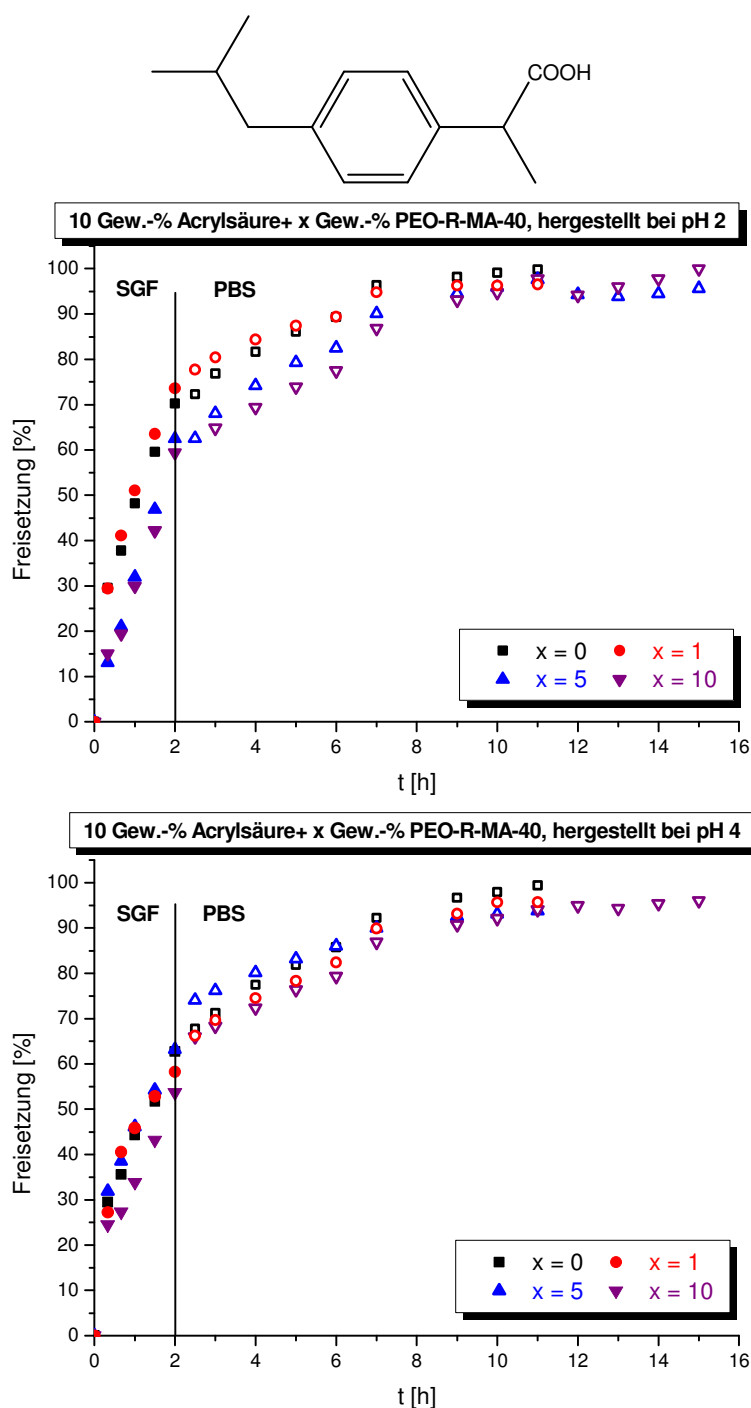


Abbildung 4.4.27: Auftragung der Freisetzung von Ibuprofen aus Copolymerhydrogelen in SGF und PBS bei jeweils 37 °C gegen die Zeit. Die Gele bestehen aus 10 Gew.-% Acrylsäure und x Gew.-% PEO-R-MA-40 und wurden bei pH 2 (oben) oder pH 4 (unten) hergestellt.

Abbildung 4.4.28 zeigt die Freisetzung von L-Dopa aus gequollenen Copolymerhydrogelen in SGF und PBS bei jeweils 37 °C. In den ersten zwei Stunden in SGF wird der Wirkstoff L-Dopa aus Hydrogelen hergestellt bei pH 2 nahezu linear freigesetzt (Abb. 4.4.28 oben). Das Hydrogel ohne Tensid setzt den Wirkstoff bis zu 85% frei. Die Gele mit Tensid setzen den Wirkstoff nur bis zu 60% frei. Der Freisetzungsverlauf ist für die Gele mit Tensid nahezu identisch. In PBS, indem die Freisetzung nach zwei Stunden fortgesetzt wurde, ändert sich die Absorption erst nicht. Das heißt, dass die Freisetzung stagniert. Danach wird der Wirkstoff bis zu 100% freigesetzt. Eine Ausnahme ist das Hydrogel mit 1 Gew.-% Tensid. Bei diesem wird kein weiterer Wirkstoff in PBS freigesetzt. In Abbildung 4.4.28 unten ist die Freisetzung aus Copolymerhydrogele dargestellt, die bei pH 4 hergestellt worden sind. Auch diese Gele zeigen ein nahezu lineares Freisetzungsverhalten in SGF. Das Gel ohne Tensid setzt L-Dopa bis zu 70% frei, die Hydrogele mit Tensid nur bis zu 50%. Es ist kein Zusammenhang zwischen dem Tensidgehalt und dem Freisetzungsverhalten erkennbar. Beim Wechsel von SGF zu PBS entsteht ein Plateau. Nach einer geringen Steigerung der Freisetzung setzen die Hydrogele mit 1 und 5 Gew.-% Tensid dann 65% des Wirkstoffs frei. Die Gele ohne und mit 10 Gew.-% Tensid setzen bis zu 100% frei. Die vollständige Freisetzung des Acrylsäure-Hydrogels mit 10 Gew.-% Tensid lässt sich durch die Vernetzungsdichte erklären. Der Wirkstoff lagert sich hauptsächlich in der Nähe der Oberfläche an und kann dort schneller herausdiffundieren.

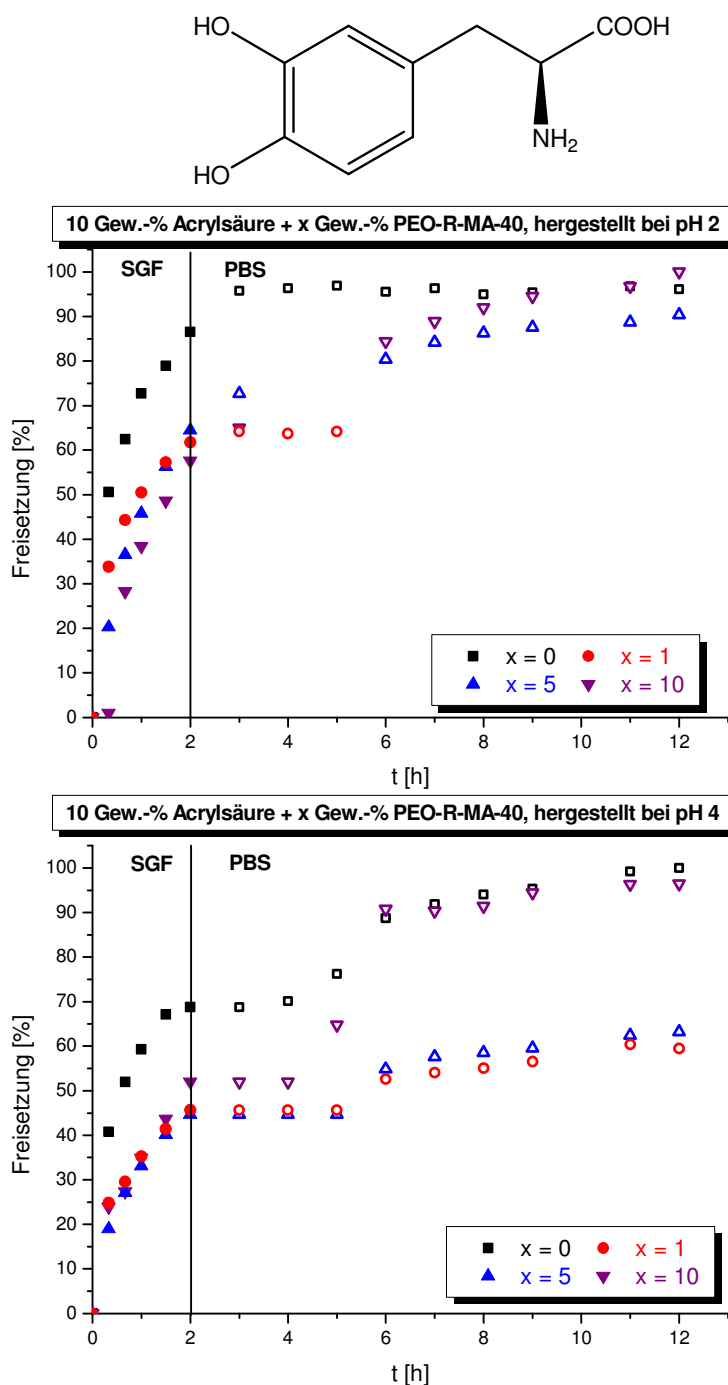


Abbildung 4.4.28: Auftragung der Freisetzung von L-Dopa aus Copolymerhydrogelen in SGF und PBS bei jeweils 37 °C gegen die Zeit. Die Gele bestehen aus 10 Gew.-% Acrylsäure und x Gew.-% PEO-R-MA-40 und wurden bei pH 2 (oben) oder pH 4 (unten) hergestellt.

Vergleicht man die Freisetzungen von Ibuprofen und L-Dopa aus den Hydrogelen miteinander, erkennt man nur geringe Unterschiede. Das Freisetzungsverhalten in SGF (pH 1,2) ist unabhängig vom Wirkstoff nahezu linear und die Menge ist auch nahezu identisch. Der einzige Unterschied hier ist, dass die Anwesenheit des nichtionischen Tensids die Freisetzung von L-Dopa leicht hemmt. In PBS (pH 6,8) dagegen zeigt sich bei der

Freisetzung von L-Dopa ein Plateau direkt nach dem Wechsel des Freisetzungsmediums. In dieser Phase findet durch den pH-Wechsel des Mediums eine Umstrukturierung des Gels statt. Auf den Wirkstoff Ibuprofen hatte das keinen merklichen Einfluss, aber L-Dopa besitzt zwei Hydroxy-Gruppen, eine Carbonsäure- und eine Amin-Funktion. Alle vier Gruppen können auf eine pH-Änderung reagieren. Genauso können alle vier Gruppen selbst Wasserstoffbrückenbindungen zum Polymernetzwerk ausbilden. Durch die Änderung des pH-Wertes können diese Wasserstoffbrückenbindungen aufbrechen und dann kann erst der Wirkstoff freigesetzt werden.

Als nächstes wurden die Copolymerhydrogele bestehend aus 10 Gew.-% Acrylsäure und einem nichtionischen Tensid nach der Beladung mit Wirkstoff in einem Ofen bei 50 °C für 7 Tage getrocknet (s. Exp Teil 6.3.15). Die getrockneten Copolymerhydrogele, hergestellt bei pH 2, zeigen in SGF (pH 1,2) eine konstante Freisetzungsrate von Ibuprofen bis zu 47% (Abb. 4.4.29 oben). Dabei zeigt das Gel mit nur 1 Gew.-% Tensid die geringste Freisetzung mit 30%. In PBS (pH 6,8) sind die Freisetzungskurven nahezu identisch. Wie bei den gequollenen Gelen zuvor lässt sich kein Einfluss des Tensidgehalts auf das Freisetzungsverhalten feststellen.

Abbildung 4.4.29 unten zeigt die Freisetzungskurven der bei pH 4 hergestellten getrockneten Copolymerhydrogele. Das Freisetzungsverhalten in SGF unterscheidet sich von den bei pH 2 hergestellten Gelen fast nur durch die freigesetzte Menge des Wirkstoffes. Hier ist die höchste freigesetzte Wirkstoffmenge 30% und die niedrigste 10%. Letzteres trifft für das Gel mit 10 Gew.-% PEO-R-MA-40 zu. Wird die Freisetzung dann in PBS (pH 6,8) fortgesetzt, besteht kein Unterschied zwischen den Gelen mit oder ohne Tensid. Nach circa 30 Stunden ist die Freisetzung mit 100% beendet.

Die getrockneten Copolymerhydrogele setzen Ibuprofen in SGF (pH 1,2) langsamer frei als die gequollenen Gele, unabhängig vom Herstellungs-pH-Wert. Außerdem zeigten die gequollenen Hydrogele ein konstantes Freisetzungsverhalten in SGF mit einer hohen Freisetzung.

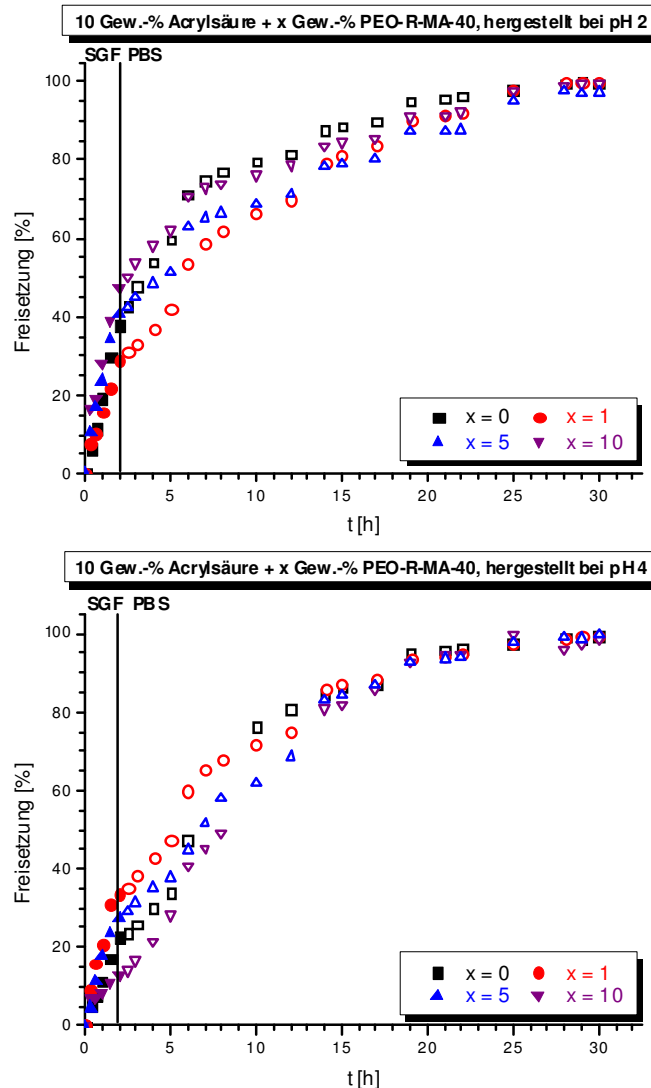
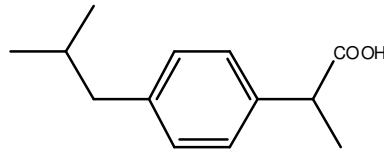


Abbildung 4.4.29: Auftragung der Freisetzung von Ibuprofen aus getrockneten Copolymerhydrogelen in SGF und PBS bei jeweils 37 °C gegen die Zeit. Die Gele bestehen aus 10 Gew.-% Acrylsäure und x Gew.-% PEO-R-MA-40 und wurden bei pH 2 (oben) oder pH 4 (unten) hergestellt.

Abbildung 4.4.30 zeigt die kontrollierte Wirkstofffreisetzung von L-Dopa aus getrockneten Acrylsäure-Copolymerhydrogelen, hergestellt bei pH 2 (oben) oder pH 4 (unten). Betrachtet man zuerst die Freisetzung in SGF aus Hydrogelen, hergestellt bei pH 2, so erkennt man, dass aus Gelen mit Tensid nach 2 Stunden weniger L-Dopa freigesetzt wird (20-30%), als bei Gelen ohne copolymerisiertes Tensid (60%). Wird die Freisetzung dann in PBS (pH 6,8) fortgesetzt, sieht man nach wenigen Stunden einen erheblichen Unterschied zum Freisetzungsverhalten bei Tensidgegenwart im Hydrogel. Das Hydrogel ohne Tensid setzt

insgesamt am schnellsten frei die Freisetzung von L-Dopa endet bereits nach 7 Stunden. Bei getrockneten Hydrogelen mit copolymerisiertem Tensid endet die Freisetzung erst nach 12-13 Stunden. Dabei hängt die freigesetzte Menge des Wirkstoffs vom Tensidgehalt ab. Je höher der Tensidgehalt im Gel ist, desto höher ist die freigesetzte Menge von L-Dopa.

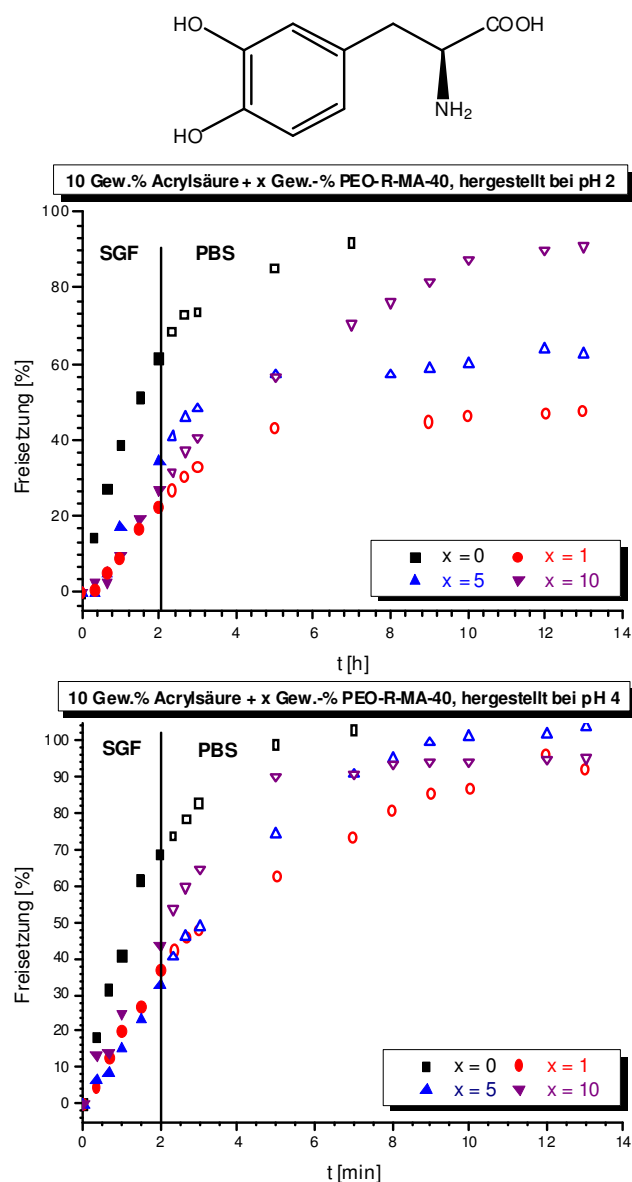


Abbildung 4.4.30: Freisetzung von L-Dopa aus getrockneten Copolymerhydrogelen bestehend aus 10 Gew.-% Acrylsäure und x Gew.-% PEO-R-MA-40 hergestellt bei pH 2 (oben) oder pH 4 (unten) in SGF und PBS bei jeweils 37 °C aufgetragen gegen die Zeit.

Abbildung 4.4.30 unten zeigt die Freisetzung von L-Dopa aus getrockneten Copolymerhydrogelen, die bei pH 4 hergestellt wurden. Bei der anfänglichen Freisetzung in SGF (pH 1,2) erkennt man zunächst nur einen Unterschied zwischen Gelen mit und ohne Tensid.

Dabei zeigt das Hydrogel ohne Tensid nach zwei Stunden bereits eine Freisetzung von 70%, die Hydrogele mit Tensid lediglich eine Freisetzung bis zu 30%. Wird die Freisetzung in PBS (pH 6,8) weitergeführt, ist sie beim Hydrogel ohne Tensid bereits nach 7 Stunden beendet. Die Freisetzungen aus den Gelen mit Tensid sind erst nach 12-13 Stunden beendet. Bei den tensidhaltigen Hydrogelen verlaufen die Freisetzungen nahezu identisch. Dabei liegt die Freisetzung aus dem Hydrogel mit 10 Gew.-% Tensid über dem mit 5 und 1 Gew.-%. Da die Gele bei pH 4 hergestellt wurden, lagen zu Beginn der Wirkstofffreisetzung kaum Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Acrylsäure- und den Oxyethylen-Gruppen des Tensids vor. Dadurch konnte der Wirkstoff gut ins Gel diffundieren. Bei der Freisetzung konnte er aber genauso gut wieder herausdiffundieren.

Die Freisetzung der Wirkstoffe wird durch das Zusammenspiel der unterschiedlichen pH-Werte bei der Herstellung, der Vernetzungsdichte durch die Änderung des Tensidgehalts, den Wirkstoff selbst und den Zustand des Hydrogels, das heißt, ob es getrocknet oder gequollen eingesetzt wird, beeinflusst. Acrylsäure liegt bei pH 2 protoniert vor und bildet Wasserstoffbrückenbindungen zum nichtionischen Tensid aus. Dadurch werden in Gelen, die bei pH 4 hergestellt wurden, in der SGF-Lösung (pH = 1,2) Wasserstoffbrückenbindungen zuerst an der Oberfläche ausgebildet. Der Wirkstoff kann dann nicht so leicht herausgespült werden wie bei den bei pH 2 hergestellten Hydrogelen. Die Vernetzungsdichte der Gele nimmt mit steigendem Tensidgehalt zu. Bei einer hohen Vernetzungsdichte ist es wahrscheinlicher, dass sich der Wirkstoff in der Nähe der Oberfläche anlagert und nicht bis ins Gellinnere diffundiert. Die Wirkstoffe, die in dieser Arbeit verwendet wurden, waren L-Dopa und Ibuprofen. Durch die funktionellen Gruppen von L-Dopa kann dieses Molekül theoretisch mehr Wasserstoffbrückenbindungen zum Polymernetzwerk ausbilden als Ibuprofen. Der Wirkstoff L-Dopa wird langsamer freigesetzt als Ibuprofen. Wird das Gel vor der Freisetzung getrocknet, wird der Wirkstoff langsamer freigesetzt, da das Gel erst aufquellen muss und der Wirkstoff erst dann herausdiffundieren kann. Außerdem konnten Gele hergestellt werden, die zur oralen konstanten Freisetzung im Magen geeignet sind, da sie den Wirkstoff in SGF linear und im hohen Ausmaß freisetzen.

4.4.3.2 CO- UND TERPOLYMERHYDROGELE ZUR KONTROLLIERTEN WIRKSTOFFFREISETZUNG

In Kapitel 4.4.3.1 konnten wir zeigen, dass es möglich ist, mit Acrylsäure-Copolymerhydrogelen einen konstanten Freisetzungsverlauf in SGF (pH 1,2) zu erreichen, so dass die Gele zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung im Magen eingesetzt werden können. Es

ist nun die Aufgabe ein Hydrogelsystem zu entwickeln, dass den Wirkstoff im Magen (d.h. SGF) möglichst wenig und hauptsächlich im Darm (PBS) linear freisetzen kann. In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. B. Tieke konnte bereits gezeigt werden, dass NIPAM-Copolymergele eine langsame und konstante Freisetzung in PBS bei 37 °C zeigten.^[14] Jedoch würden die Gele auch im Magen (SGF) den Wirkstoff freisetzen. Daher lag die Überlegung nahe, ein bifunktionelles Hydrogel zu synthetisieren. Es sollte ein Terpolymerhydrogel bestehend aus NIPAM mit Acrylsäure und dem nichtionischen Tensid PEO-R-MA-40 hergestellt werden. Bifunktionelle NIPAM/Acrylsäure-Hydrogele wurden schon vereinzelt auf ihre Fähigkeit zur Wirkstofffreisetzung untersucht.^[51–53,227,231,234] Jedoch wurden noch keine Messungen durchgeführt, bei der die Freisetzung im Magen und anschließend im Darm simuliert wurde oder bei denen ein Tensidmonomer mit einpolymerisiert war. Einige Arbeiten beschäftigten sich auch mit der Charakterisierung von NIPAM-Acrylsäure-Copolymerhydrogelen. Diese zeigen, dass die Phasenumwandlungstemperatur mit steigendem pH-Wert zunimmt. Dies wird durch die steigende Hydrophilie des Netzwerks und die Abstoßung der negativen Ladungen der Acrylsäure verursacht.^[238] Die Quellmessungen ergaben, dass die Gele bei niedrigem pH-Wert und Temperaturen um die 25 °C trotzdem quellen. Erst ab Temperaturen um die 37 °C verringert sich der Quellgrad. Sobald der pH-Wert erhöht wird, ändert sich der Quellgrad mit steigender Temperatur nur noch gering.^[81] Bei den Freisetzungsversuchen zeigten manche Acrylsäure-NIPAM-Gele keine Freisetzung in PBS.^[50,53,231] Huang et al. fanden heraus, dass sich das Molekulargewicht auf die Freisetzung auswirkt. Je höher das Molekulargewicht des Polymers ist, desto langsamer wird der Wirkstoff freigesetzt.^[51]

Da die in den bekannten Arbeiten verwendeten Gele deutlich von den von uns verwendeten Terpolymerhydrogelen verschieden waren charakterisierten wir zunächst die Terpolymergele ausführlich und untersuchten dann die Freisetzung.

4.4.3.2.1 CHARAKTERISIERUNG DER VERWENDETEN CO- UND TERPOLYMERHYDROGELE

Vor der eigentlichen Synthese der Co- und Terpolymerhydrogele aus NIPAM, Acrylsäure und einem nichtionischen Tensid PEO-R-MA-40 wurden Phasendiagramme der wässrigen Monomerlösungen erstellt. Mit dem ternären Phasendiagramm wird überprüft, ob die Monomere NIPAM und Acrylsäure in einer wässrigen Lösung untereinander wechselwirken. Friedrich et al. hatten schon zuvor gezeigt, dass in ternären Phasendiagrammen die Monomere NIPAM und PEO-R-MA-40^[38] sowie Acrylsäure und PEO-R-MA-40^[9] keine Wechsel-

wirkungen miteinander zeigen. Das bedeutet, dass die Monomere und Tensidmizellen frei in der Monomerlösung vorliegen. Im quaternären System ist zusätzlich noch das nichtionische Tensid PEO-R-MA-40 hinzugefügt.

Das ternäre und das quaternäre Phasendiagramm wurden, wie im Experimentellen Teil 6.3.3 beschrieben, hergestellt. Sie sind in Abbildung 4.4.31 dargestellt. Im ternären Phasendiagramm des NIPAM/Acrylsäure/Wasser-Systems (Abb. 4.4.31 oben) sinkt die NIPAM-Löslichkeit bei einer Änderung des Acrylsäure:Wasser-Verhältnisses geringfügig von 20 auf 17,6% ab. Die NIPAM-Löslichkeit in reinem Milli-Q-Wasser beträgt 22%. Die Änderung des Acrylsäure:Wasser-Verhältnisses übt also einen geringen Einfluss aus. Das bedeutet, dass die Acrylsäure- und NIPAM-Monomere kaum miteinander wechselwirken. Die Monomere liegen frei nebeneinander in der Lösung vor.

In Abbildung 4.4.31 unten ist das quaternäre Phasendiagramm des NIPAM/Acrylsäure/Wasser+PEO-R-MA-40-Systems gezeigt. PEO-R-MA-40 wurde von 1-20 Gew.-% bei jeweils 10 Gew.-% Acrylsäure in einer wässrigen Lösung vorgelegt. NIPAM wurde so lange hinzugefügt, bis die Lösung eine Trübung zeigte (s. Exp. Teil 6.3.3). Das Verhältnis der Wasser+PEO-R-MA-40-Phase zu der Acrylsäure-Phase bleibt somit in der angesetzten Monomerlösung immer 9:1. Durch Erhöhung des Tensid-Anteils in der Monomerlösung steigt die Löslichkeit von NIPAM bis auf 37% bei nahezu gleichbleibendem Acrylsäuregehalt an. Das bedeutet, dass die drei Monomere in einer wässrigen Monomerlösung miteinander wechselwirken. Diese Erkenntnis ist eher ungewöhnlich, weil Arbeiten zuvor gezeigt haben, dass die Monomere in ternären Phasendiagrammen, in jeglicher Konstellation kaum Wechselwirkungen miteinander eingehen.^[9,38]

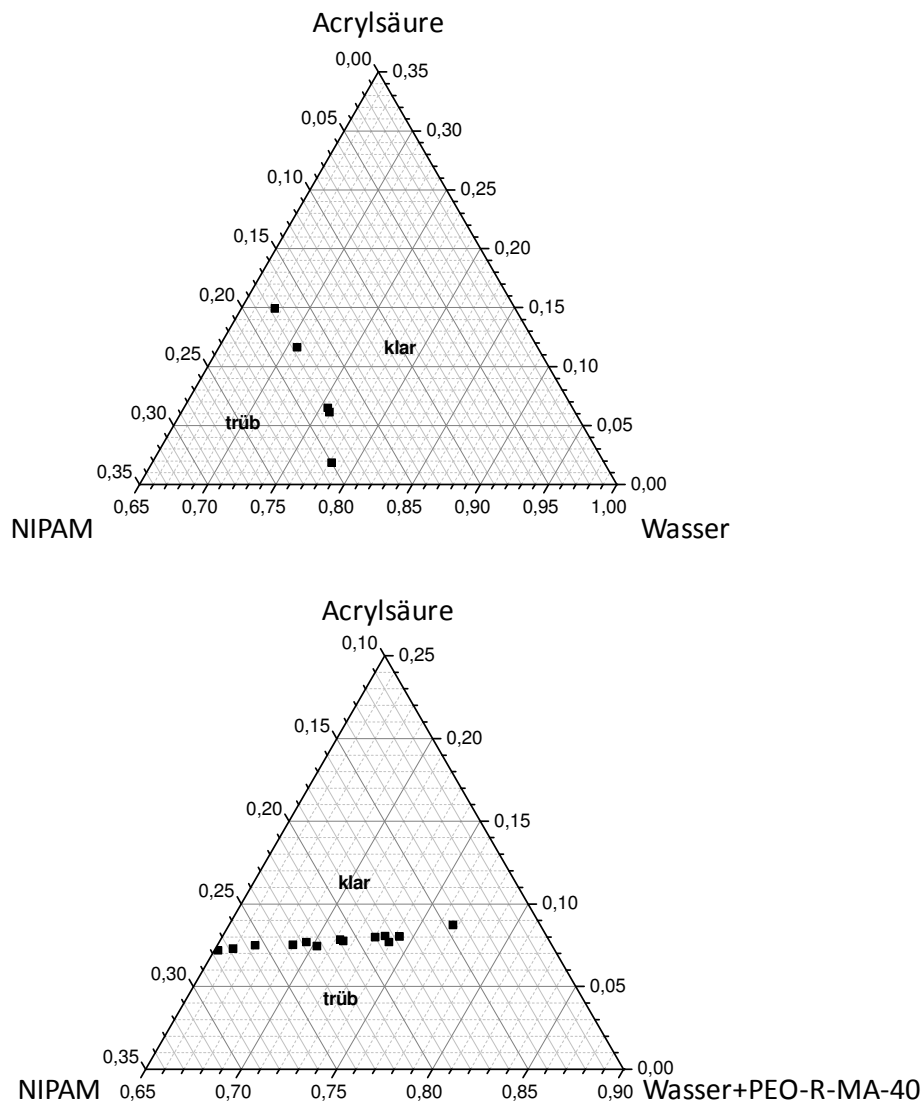


Abbildung 4.4.31: Partielles ternäres Phasendiagramm des Systems NIPAM/Acrylsäure/Wasser (oben) und partielles quaternäres Phasendiagramm des Systems NIPAM/Acrylsäure/Wasser+PEO-R-MA-40 (unten).

Die verwendeten Co- und Terpolymerhydrogele wurden durch γ -Bestrahlung synthetisiert (s. Exp. Teil 6.3.4). Ihre Zusammensetzungen betragen 1-2 Gew.-% Acrylsäure, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40 und 10 Gew.-% NIPAM. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die Gele mit NxTyA abgekürzt. Dabei steht x für den Anteil an PEO-R-MA-40 und y für Acrylsäure jeweils in Gewichtsprozent. Der Anteil an NIPAM ändert sich nicht. Nach der Polymerisation wurden teils trübe, teils klare Hydrogele erhalten. Dieses Phänomen beobachteten schon Friedrich et al.. Es tritt auf, weil Acrylsäure-Hydrogele, die bei einem pH-Wert von 2 hergestellt werden, mit dem nichtionischen Tensid komplexieren. Enthalten die Gele kein Tensid, zeigen sie auch bei pH 2 keine Trübung.^[9] Die Terpolymerhydrogele bestehend aus

Acrylsäure, NIPAM und 0-5 Gew.-% Tensid zeigten bei pH 2 alle eine Trübung. Dies wird ebenfalls durch eine Komplexierung -hier über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Acrylsäure und NIPAM- verursacht.

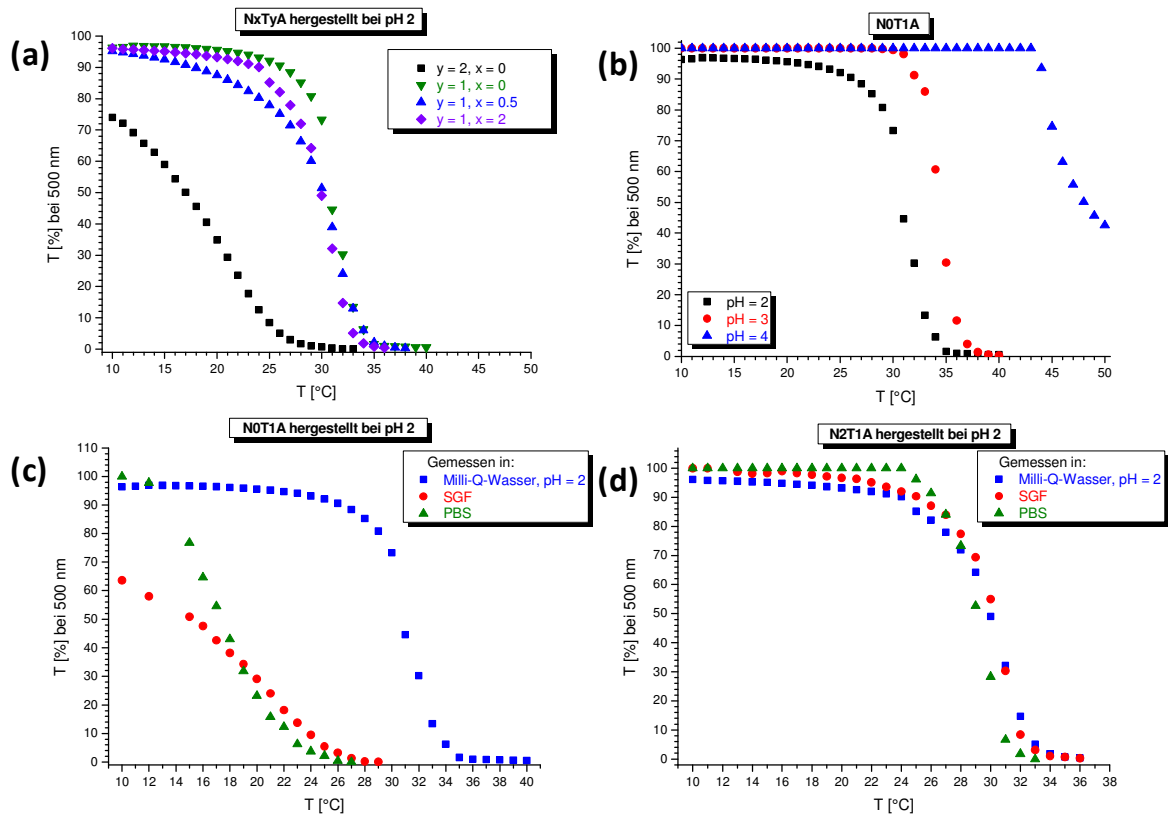


Abbildung 4.4.32: Auftragung der Transmission als Funktion der Temperatur von Co- und Terpolymerhydrogelen hergestellt bei pH 2 bestehend aus Acrylsäure, NIPAM und PEO-R-MA-40 in Abhängigkeit vom Acrylsäure- oder Tensidgehalt (a), in Abhängigkeit vom pH-Wert (b) und in Abhängigkeit des Lösungsmittels ohne (c) und mit Tensid (d).

In Abbildungen 4.4.32a und b ist die Transmission der Gele gegen die Temperatur aufgetragen, zum einen in Abhängigkeit vom Acrylsäure- oder Tensidgehalt (Abb. 4.4.32a) und zum anderen in Abhängigkeit vom pH-Wert (Abb. 4.4.32b). Der Verlauf der Kurven zeigt eine starke Abnahme der Transmission, aus dem sich die Phasenumwandlungstemperatur der Gele ermitteln lässt. Betrachtet man zuerst die Phasenumwandlung mit verschiedenen Mengen von Acrylsäure im Gel (Abb. 4.4.32a), so steigt die Umwandlungstemperatur mit sinkendem Acrylsäuregehalt. Das Copolymerhydrogel N0T2A zeigt eine Transmission von 40% bei einer Temperatur von 19 °C, bei Raumtemperatur beträgt die Transmission sogar weniger als 10%. Durch die Wechselwirkung zwischen NIPAM und Acrylsäure im Hydrogel bilden sich Wasserstoffbrückenbindungen aus und das Gel wird trotz der temperatursensitiven Komponente bei niedrigen Temperaturen trüb (Abb. 4.4.33a). Wenn jedoch nur 1 Gew.-%

Acrylsäure im Hydrogel vorhanden ist, dann zeigt das Gel eine Transmission von 40% bei einer Temperatur von 32 °C. Das Copolymerhydrogel ist nicht in der Lage genug Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Somit überwiegt die hydrophile Komponente von NIPAM und das Hydrogel zeigt einen Phasenübergang bei Temperaturen wie ein reines NIPAM-Hydrogel. Allerdings ist der Temperaturbereich des Phasenübergangs leicht verbreitert. Abbildung 4.4.32b zeigt auch den Einfluss des Tensids auf die Phasenumwandlungstemperatur. Werden nun die Terpolymergele N0,5T1A und N2T1A betrachtet, so erkennt man, dass der Phasenübergang bis auf den Beginn der Trübung keinen Unterschied zeigt. Das Hydrogel mit 0,5 Gew.-% Tensid zeigt den Beginn der Trübung bei niedrigeren Temperaturen als das Hydrogel ohne Tensid. Diese Veränderung kommt durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Tensid und Acrylsäure zustande. Allerdings erfolgt für das Hydrogel mit 2 Gew.-% Tensid der Beginn der Trübung bei höheren Temperaturen. Die Acrylsäuremonomere können anscheinend nicht so viele Wasserstoffbrückenbindungen zum Polymernetzwerk aufbauen, wie Tensid im Gel vorhanden ist. Daher überwiegt hier der hydrophile Charakter des Tensids und der Phasenübergang des Hydrogels tritt später ein. Der Einfluss des pH-Wertes ist in Abbildung 4.4.32b dargestellt. Die Hydrogele N0T1A wurden bei pH 2, 3 und 4 hergestellt. Durch die Erhöhung des pH-Wertes erhöht sich auch die Phasenübergangstemperatur der Gele. Durch die mit steigendem pH-Wert erfolgende Deprotonierung der Acrylsäure werden die Abstoßungen zwischen den negativen Ladungen erhöht und das Gel wird hydrophiler.

Die Abbildungen 4.4.32c und d zeigen auch das Phasenübergangsverhalten eines Co- (Abb. 4.4.32c) und Terpolymerhydrogels (Abb. 4.4.32d) in Milli-Q-Wasser (angesäuert auf pH 2), SGF und PBS. Das Copolymerhydrogel N0T1A hat in Milli-Q-Wasser einen leicht verbreiterten Phasenübergang. Eine Transmission von 40% ist bei 32 °C erreicht. Wird das Gel nun getrocknet und in SGF gequollen, so verschiebt sich die Temperatur, bei der die Transmission 40% beträgt, auf 17,5 °C. Diese Verschiebung liegt am geringeren pH-Wert in SGF (pH = 1). Das Hydrogel wurde daraufhin getrocknet und in PBS (pH = 6,8) gequollen. Die Temperatur, bei der die Transmission 40% beträgt, liegt nun bei 18 °C. Allerdings ist der Temperaturverlauf des Phasenübergangs für das in PBS gequollene Gel schmäler. Er liegt über 19 °C tiefer als für das Gel, das in SGF gequollen wurde. Es ist bekannt, dass ionische Gele einen bei tieferen Temperaturen einsetzenden Phasenübergang aufweisen. Dies wird insbesondere bei Gegenwart zweiwertiger Salzkationen beobachtet (Abb. 4.4.33b).^[22] Das Terpolymerhydrogel N2T1A (Abb. 4.4.32d) zeigt keinen großen Unterschied zwischen dem Phasenübergangsverhalten in Milli-Q-Wasser, SGF und PBS. Lediglich der Beginn der

Trübung unterscheidet sich. Dabei setzt die Trübung beim Gel, das in PBS gequollen worden ist, durch den erhöhten pH-Wert bei der niedrigsten Temperatur ein.

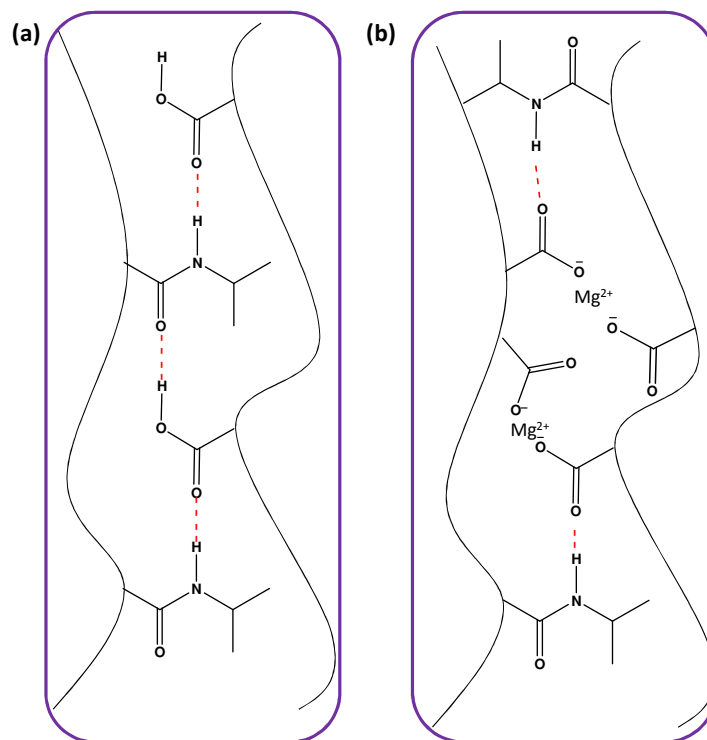


Abbildung 4.4.33: Schematische Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen NIPAM und Acrylsäure im Hydrogel-Netzwerk (a) und die Neutralisation der Acrylsäure durch zweiwertige Kationen (b).

In früheren Arbeiten hat Kraus gezeigt, dass die Freisetzung von Ibuprofen aus Terpolymerhydrogelen bestehend aus 2,5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 5 Gew.-% Acrylsäure und 5 Gew.-% NIPAM sowohl im getrockneten als auch im gequollenen Zustand in SGF möglich ist und auch einen nahezu linearen Verlauf der Freisetzung zeigen kann. Dabei zeigte ein getrocknetes bei pH 2 hergestelltes Terpolymergel die langsamste Freisetzung über 33 Stunden.^[52] Aufgrund dieser Ergebnisse wurden für die Freisetzung von Ibuprofen aus Terpolymergelen lediglich Gele verwendet, die bei pH 2 hergestellt und getrocknet worden. Zudem wurde nur noch Ibuprofen als Wirkstoff verwendet, um die Ergebnisse mit denen aus der Arbeitsgruppe vorhandenen vergleichen zu können. Hierfür wurden die verwendeten Co- und Terpolymergele für die Quellversuche im Ofen bei 50 °C getrocknet (s. Exp. Teil 6.3.6).

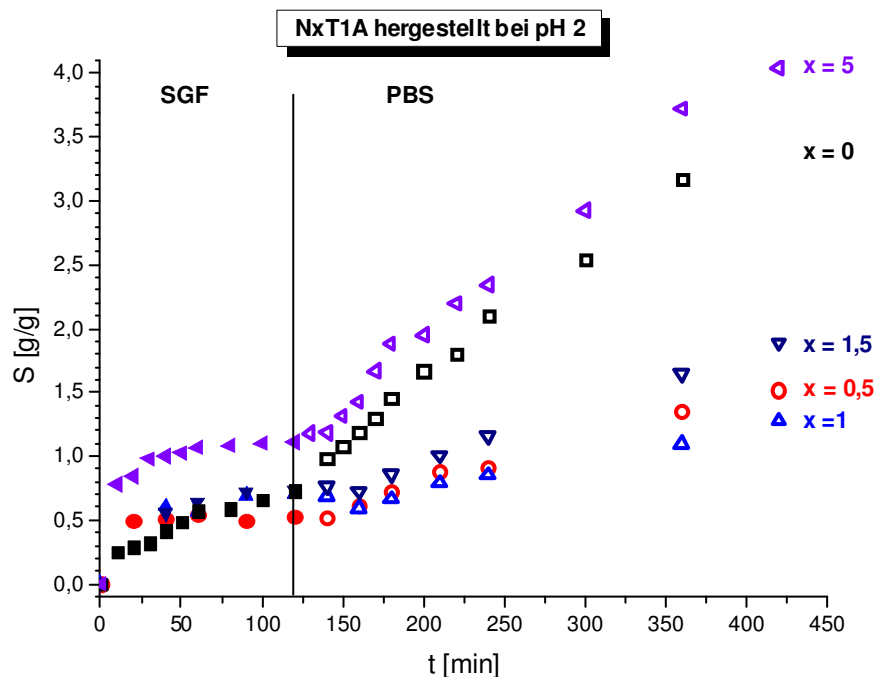


Abbildung 4.4.34: Auftragung des Quellgrads S von getrockneten Co- und Terpolymerhydrogelen gegen die Zeit. Die Gele NxT1A werden bei pH 2 hergestellt. Die Quellversuche wurden durchgeführt in SGF (pH 1,2) und PBS (pH 6,8) bei 37 °C.

Die Quellmessungen von getrockneten Co- und Terpolymerhydrogelen NxT1A erfolgte in SGF (pH 1,2) für zwei Stunden und anschließend in PBS (pH 6,8) für 5 Stunden bei jeweils 37 °C (s. Exp. Teil 6.3.6). In Abbildung 4.4.34 sind die Quellmessungen dieser Hydrogele dargestellt. Während der Freisetzung in SGF gibt es kaum einen Unterschied zwischen den verschiedenen getrockneten Terpolymergelen bis auf das Gel N5T1A. Dieses zeigt sowohl in SGF als auch in PBS die höchste Quellrate von 1,1 g/g in SGF und 4 g/g in PBS. In PBS erkennt man bei den Quellgraden nach insgesamt 7 Stunden einen starken Unterschied. Das Copolymergel ohne Tensid zeigt einen fast so großen Quellgrad wie das Gel N5T1A. Friedrich et al. und Kraus hatten gezeigt, dass Poly-Acrylsäure-Gele alleine keine Wasserstoffbrückenbindungen aufbauen kann, die Einfluss auf das Trübungsverhalten des Gels ausüben.^[14,52] Da hier aber NIPAM anwesend ist, liegt die Vermutung nahe, dass die Vernetzungsdichte durch die Anwesenheit der Acrylsäure abgenommen hat und dadurch das Polymernetzwerk stark aufquellen kann. Sobald im Polymernetzwerk auch das nichtionische Tensid vorhanden ist, nimmt der Quellgrad in PBS nach insgesamt 7 Stunden stark ab, selbst bei nur 0,5 Gew.-% Tensid. Bei weiterer Zugabe von PEO-R-MA-40 bis zu 1 Gew.-% fällt der Quellgrad weiter ab, weil sich in SGF mehr Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Tensid und Acrylsäure bilden können. Diese müssen in PBS erst einmal aufgebrochen

werden. Sobald der Tensidgehalt weiter erhöht wird, steigt der Quellgrad wieder an. Hier wird die Netzwerkdicke höher und die vorher gebildeten Wasserstoffbrückenbindungen können schneller aufgebrochen werden.

4.4.3.2.2 WIRKSTOFFFREISETZUNG AUS CO- UND TERPOLYMERHYDROGELN

Die experimentellen Details zur Freisetzung von Ibuprofen aus Co- und Terpolymerhydrogelen sind im Experimentellen Teil 6.3.15 beschrieben. Um die Freisetzung UV-spektroskopisch zu verfolgen, wurde der Extinktionskoeffizient von Ibuprofen bestimmt (s. Exp. Teil 6.3.15). Da Ibuprofen zwei Maxima im UV/Vis-Spektrum zeigt, wurde der Extinktionskoeffizient bei $\lambda = 263 \text{ nm}$ bestimmt. Dieser beträgt $\varepsilon_{\lambda = 263 \text{ nm}} = 0,398 \text{ cm}^2 \text{ mmol}^{-1}$.

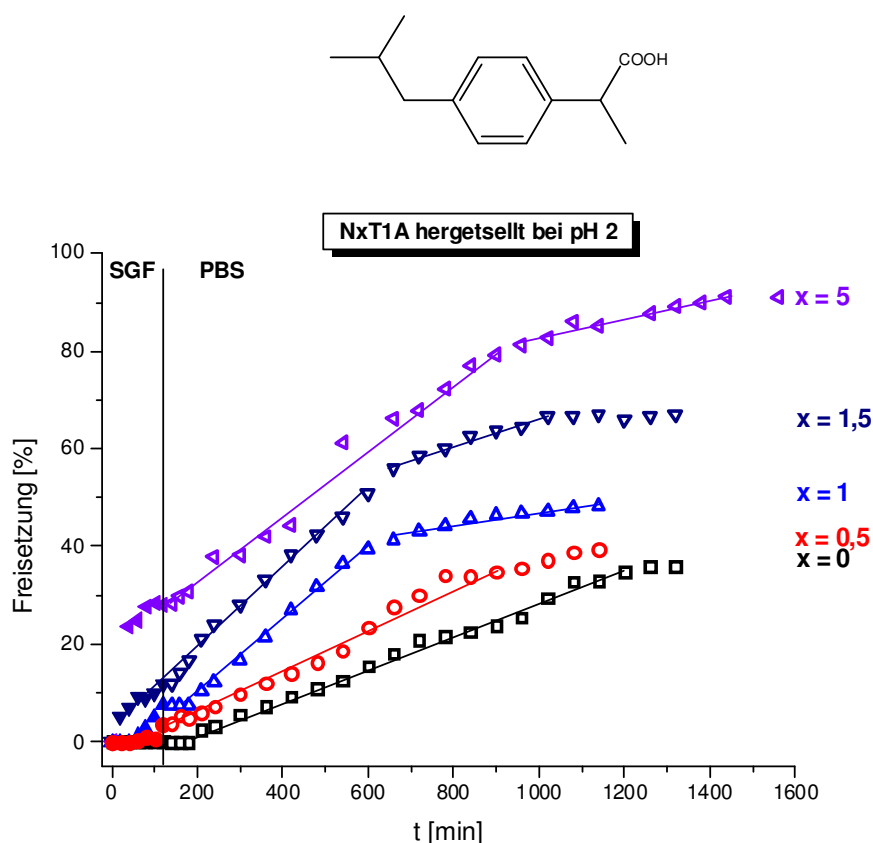


Abbildung 4.4.35: Auftragung der Freisetzung von Ibuprofen aus getrockneten Co- und Terpolymerhydrogelen gegen die Zeit. Die Gele NxT1A wurden bei pH 2 hergestellt. Freisetzungsmedium ist SGF (pH 1,2) für die ersten zwei Stunden und PBS (pH 6,8). Die Temperatur beträgt 37 °C

Nachdem die Hydrogele mit Ibuprofen beladen waren, wurden sie erneut 7 Tage lang getrocknet und für die Wirkstofffreisetzung verwendet. Zuerst wurde die Freisetzung in 15 mL SGF (pH 1,2) bei 37 °C für 2 Stunden durchgeführt, um das Verhältnis im Magen zu simulieren, und anschließend in 15 mL PBS (pH 6,8) bei 37 °C, um den Darmtrakt zu simulieren. Abbildung 4.4.35 zeigt die Freisetzung von Ibuprofen aufgetragen als Funktion

der Zeit. Alle Co- und Terpolymerhydrogele zeigen in PBS eine nahezu lineare Freisetzung, die gegebenenfalls in zwei Abschnitte einzuteilen ist. In SGF setzen die Gele ohne und mit 0,5 Gew.-% Tensid kaum oder keinen Wirkstoff frei. Durch die geringe Menge an Acrylsäure und/oder Tensidmonomer scheint die Vernetzungsdichte stark herabgesetzt worden zu sein, so dass der Wirkstoff bis ins Gelinnere gelangen konnte und somit länger braucht, um aus dem getrockneten Gel wieder herauszudiffundieren. Steigt der Tensidgehalt im Hydrogel an, so steigt auch die Netzwerkichte. Das bedeutet, dass die Beladung mit Ibuprofen stark von der Netzwerkichte abhängig ist und bei zu hoher Netzwerkichte der Wirkstoff nicht ins Gelinnere diffundieren kann und daher nahe der Oberfläche verweilt. Hydrogele ab einem Tensidgehalt von 1 Gew.-% zeigen zwei verschiedene Freisetzungsarten. Wenn die Netzwerkichte höher ist, findet einmal eine rasche Ausspülung des Wirkstoffs aus den oberflächennahen Gebieten statt und danach diffundiert die Substanzen aus dem Gel heraus. Letztere ist aufgrund des dichten Netzwerks langsamer.

Die Co- und Terpolymerhydrogele wurden hergestellt, um ein System zu entwickeln, das für die Freisetzung im Darmtrakt geeignet ist. Hierbei spielt die Freisetzungsmenge von Ibuprofen im Magen bzw. SGF eine Rolle. Die Hydrogele setzen mit steigendem Tensidgehalt mehr Ibuprofen in SGF frei. Hydrogele ohne und bis zu 1 Gew.-% Tensid in SGF setzen bis zu 30% des Wirkstoffs frei. Die Hydrogele, die einen höheren Tensidgehalt besitzen, setzen 50% des Wirkstoffs in PBS frei. Das Terpolymergel N1,5T1A setzt in SGF 10% und in PBS 50% des Wirkstoffs frei und stellt daher ein gutes System zur Wirkstofffreisetzung im Darm dar.

4.4.3.3 ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Kapitel wurden Systeme hergestellt und charakterisiert, die zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung im Magen oder im Darm verwendet werden können.

Im ersten Teil des Kapitels wurden Homo- und Copolymergele bestehend aus 10 Gew.-% Acrylsäure und 0-10 Gew.-% Tensidmonomere untersucht. Es wurden folgende Parameter variiert und ihr Einfluss auf die Freisetzung studiert: Der pH-Wert bei der Polymerisation, die Menge an Tensidmonomer im Gel, der Einsatz getrockneter oder gequollener Gele und die Art des Wirkstoffs, der freizusetzen war. Es konnte gezeigt werden, dass die Veränderung des pH-Wertes das Freisetzungsverhalten, vor allem in SGF, stark beeinflusste. Gequollene Hydrogele, die bei pH 2 hergestellt worden sind, zeigten eine höhere und auch lineare Freisetzung von bis zu 70% Ibuprofen in SGF. Der unterschiedliche Tensidmonomergehalt

hatte nur dann einen Einfluss, wenn L-Dopa freigesetzt wurde, da dieser Wirkstoff selbst in der Lage ist Wasserstoffbrückenbindungen zum Polymernetzwerk aufzubauen. Die getrockneten Hydrogele setzen in SGF nur bis zu 30% des Wirkstoffs frei und zeigen auch in PBS keine lineare Freisetzung. Im Vergleich zu den gequollenen Gelen geht die Freisetzung wesentlich langsamer vonstatten. Aufgrund der Ergebnisse eignen sich gequollene Homo- und Copolymerhydrogele, die bei pH 2 hergestellt wurden, am ehesten für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung im Magen.

Co- und Terpolymergele aus Acrylsäure, NIPAM und dem nichtionischen Tensidmonomer PEO-R-MA-40 sind neu und wurden zunächst im Hinblick auf die Quell- und Phasenumwandlungseigenschaften charakterisiert. Die Ergebnisse zeigen, dass sich zwischen Acrylsäure und NIPAM Wasserstoffbrückenbindungen bilden und somit die Phasenumwandlungstemperatur bei geringem pH-Wert zu niedrigeren Temperaturen verschoben wird. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass das PEO-R-MA-40 die Temperatur des Trübungsanfangs des Hydrogels beeinflusst. Bei geringen Konzentrationen wird diese Temperatur verringert. Durch die Komplexbildung durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Acrylsäure und den Oxyethylengruppen des Tensids überwiegt bei höheren Konzentrationen die Hydrophilie des Tensids und die Trübung verschiebt sich zu höheren Temperaturen. Die Quellversuche in SGF und PBS bei jeweils 37 °C zeigen, dass mit steigendem Tensidgehalt auch der Quellgrad steigt.

Bei der Freisetzung von Ibuprofen aus getrockneten, bei pH 2 hergestellten Co- und Terpolymerhydrogelen spiegelt sich das Quellverhalten wieder. Je mehr Tensid im Hydrogel einpolymerisiert ist, desto höher ist die Freisetzungsmenge. Die Terpolymergele setzen auch unterschiedlich viel Wirkstoff in SGF frei abhängig vom Tensidgehalt. Außerdem zeigen sich zwei Arten der linearen Freisetzung, die sich einmal durch die schnellere Freisetzung der oberflächennahen Moleküle und einmal durch die Diffusion der im Gelinneren liegenden Moleküle erklären lässt. Insgesamt zeigte sich, dass ein getrocknetes Terpolymerhydrogel bestehend aus 1,5 Gew.-% Tensidmonomer, 1 Gew.-% Acrylsäure und 10 Gew.-% NIPAM und hergestellt bei pH 2 am besten für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung im Darm geeignet ist. Das Terpolymergel setzt nur 10% des Wirkstoffs in SGF frei, dafür aber 50% in PBS.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurden funktionalisierte Hydrogele auf der Basis von N-Isopropylacrylamid (NIPAM) oder Acrylsäure und Tensidmonomeren hergestellt und charakterisiert. Die funktionalisierten Gele können als optische Sensoren, katalytisch aktive Systeme oder im Bereich der Medizin Anwendung finden.

Im ersten Teil der Arbeit wurden zwei verschiedene dianionische Azobenzol-Derivate durch einen Gegenionenaustausch in ein Copolymerhydrogel mit kationischen Tensidmonomeren eingebracht. Durch Einbau von 4,4'-Di(6-sulfato-hexyloxy)azobenzol (DSHA) sowohl in der *cis*- als auch in der *trans*-Konfiguration wurde ein mit Licht schaltbares Hydrogel funktionalisiert. Es zeigte sich, dass der Austausch von Bromidionen gegen Anionen, des *trans*-Isomers mehr als doppelt so hoch lag als beim *cis*-Isomer. Das DSHA-Dianion konnte zwischen *cis*- und *trans*-Isomer unterhalb der Phasenübergangstemperatur des verwendeten Gels reversibel geschaltet werden, oberhalb dieser Temperatur war das nicht möglich. Außerdem konnte ein Schicht- für Schicht-Aufbau mit dem Triktion Bis(2-aminoethyl)amin erfolgreich nachgewiesen werden.

Die mit dem Dianion 2,2'-Azinobis(3-ethylbenzo-thiazolin-6-sulfonat) (ABTS) funktionalisierten Hydrogele zeigten zwei Oxidationsstufen, die an Farbumschlägen von farblos über blau-grün nach dunkelrot-violett zu erkennen waren, und somit für die Detektion von verschiedenen Oxidationsmitteln geeignet sind. Außerdem diente das ABTS-Dianion durch Anlagerung an zwei Mizellen auch als Vernetzer.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Palladium- und Platin-Nanopartikel in das Gelnetzwerk eingebracht. Die funktionalisierten Hydrogele wurden für verschiedene katalytische Reaktionen angewendet. Bei der Reduktion von 4-Nitrophenol konnte eine Erhöhung der katalytischen Aktivität der Gele bei Erwärmung von 20 auf 30 °C beobachtet werden. Ab der Phasenübergangstemperatur von 32 °C nahm die katalytische Aktivität jedoch ab, da die wässrige 4-Nitrophenol-Lösung nicht mehr in das Gelnetzwerk eindringen konnte.

Ferner konnten Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen durch die mit Palladium-Nanopartikeln funktionalisierten Copolymerhydrogele erfolgreich katalysiert werden. Die Kupplungsreaktion verlief nahezu quantitativ; die Gele zeigten eine hohe Stabilität und konnten wiederholt verwendet werden.

Durch das Einbringen von Isopolywolframat-Anionen wurde ein photokatalytisches Gel hergestellt. Mit diesem Gel gelang es, sowohl die Oxidation von Isopropanol zu Aceton als auch die Zersetzung von Methylorange in einer wässrigen Lösung erfolgreich nachzuweisen.

(2R,4R)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidin-2-carbonsäure (A-Prolin) wurde in das Gelnetzwerk zur Anwendung als heterogener Organokatalysator einpolymerisiert. Es zeigte sich, dass sowohl die Phasenübergangstemperatur als auch die Quelleigenschaften stark von den eingesetzten Mengen an A-Prolin, NIPAM und dem nichtionischen Tensid abhängen.

Im letzten Teil der Arbeit wurden Hydrogele für medizinische Anwendungen entwickelt. Es wurden stäbchenförmige Magnetit-Partikel mit einer Länge von ca. 60 bis 180 nm im Hydrogel synthetisiert. Sowohl durch Erhöhung der Temperatur als auch durch Anlegen eines äußeren magnetischen Wechselfeldes, das auch eine Temperaturerhöhung induziert, fand ein Phasenübergang statt. Derartige Gele können im Bereich der kontrollierten Wirkstofffreisetzung oder in der Hyperthermie Anwendung finden.

Hydrogele mit antimikrobieller Wirkung gegenüber Erregern wie *Staphylococcus aureus* konnten durch Funktionalisierung mit Silber-Nanopartikeln synthetisiert werden. Jedoch konnte festgestellt werden, dass die Funktionalisierung nur an der Geloberfläche und nicht im Gelinneren erfolgte. Die antimikrobielle Wirkung ist auch stark von der Netzwerkdichte des Copolymerhydrogels abhängig. Hydrogele mit höheren Netzwerkdichten weisen eine entsprechend bessere Wirksamkeit auf.

Abschließend wurden Hydrogele mit Acrylsäure zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung entwickelt. Es zeigte sich, dass die gequollenen Acrylsäure-Copolymergele eine zeitlich lineare Freisetzung in simulierter Magensäure (SGF) und somit zur Freisetzung von Wirkstoffen im Magen geeignet wären. Co- und Terpolymergele aus NIPAM und Acrylsäure wurden ebenfalls hergestellt und optimiert, um eine lineare Wirkstofffreisetzung zu erzielen. Im Vergleich zu den getrockneten Acrylsäure/Tensid-Gelen wurde wenig Wirkstoff in SGF freigesetzt, dafür aber in phosphatgepufferter Lösung (PBS, pH = 6,8). Außerdem konnte eine Zunahme der freigesetzten Wirkstoffmenge bei erhöhtem Tensidgehalt festgestellt werden. Dadurch würden sich die Terpolymerhydrogele für eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung im Darm eignen.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 VERWENDETE CHEMIKALIEN

Für diese Arbeit wurden handelsübliche Chemikalien (Tabelle 6.1.1) ohne weitere Aufarbeitung verwendet, mit Ausnahme der folgenden Substanzen. Acrylsäure wurde vor der Verwendung bei 60 °C unter vermindertem Druck destilliert, um Verunreinigungen und Oligomere abzutrennen. N-Isopropylacrylamid (NIPAM) wurde in einem Toluol-n-Hexan-Gemisch (1:2) zweimal und Natrium-2-acrylamido-2-methyl-1-propan-sulfonat (AMPS) wurde in Methanol einmal umkristallisiert, um die Stabilisatoren zu entfernen. 4,4'-Di(6-sulfato-hexyloxy)azobenzol (DSHA) wurde von Dipl. Chem. Monika Domogalla synthetisiert und zur Verfügung gestellt. Für alle Versuche wurde Milli-Q-Wasser ($R < 18,3 \text{ M}\Omega\text{cm}^{-1}$) verwendet, das aus einer Reinstwasseranlage der Firma Millipore GmbH gewonnen wurde.

Tabelle 6.1.1: Käuflich erworbene Chemikalien.

Chemikalie	Lieferant	Reinheit
Aceton	Chemsolute	99,8%
Acrylsäure	Acros	99,5%
Acrylsäurechlorid	Alfa Aesar	96%
Ammoniak Lösung	Chemikalienausgabe	25%
<i>p</i> -Anisidine	Acros	99%
2,2'-Azinobis(3-ethylbenzo-thiazolin-6-sulfonat) Diammoniumsalz	Aldrich	98+%
Bis(2-aminoethyl)amin	Sigma Aldrich	99%
1-Bromdodekan	Acros	98%
11-Bromundekanol	Acros	97%
Celite	VWR	-
Chloroform	Fisher	HPLC
Cyclohexanon	Sigma Aldrich	99%
Deuteriertes Chloroform	Eurisiotop	99,8%
Deuteriumoxid	Eurisiotop	99,9%
Dichlormethan	Acros	99,8%
Diethylether	Acros	99 +%
3,4-Dihydro-2H-pyran	Acros	99%

L-3,4-Dihydroxyphenylalanin	Acros	99%
N,N-Dimethylaminoethylmethacrylat	Acros	99%
Dimethylsulfoxid	AppliChem	dried p.A.
Dinatriumhydrogenphosphat	Chemikalienausgabe	technisch
Eisen(III)chlorid	Fisher	Wasserfrei
Eisen(II)sulfat pentahydrat	Merck	p.A.
Ethanol	Fisher	HPLC
Ethylacetat	HiPerSolvChromanorm	HPLC
n-Hexan	Acros	99+%
Hydrochinon	Fluka	> 99%
<i>trans</i>-4-Hydroxy-L-prolin	Aldrich	> 99%
Ibuprofen	Aldrich	98% GC
Isopropanol	Acros	99,5+%
N-Isopropylacrylamid	Acros	99%
Iodbenzol	Aldrich	98%
Kaliumcarbonat	Chemikalienausgabe	technisch
Kaliumchlorid	Chemikalienausgabe	technisch
Kaliumdihydrogenphosphat	Chemikalienausgabe	technisch
Kaliumhydroxid	GPR	> 85%
Kaliumperoxodisulfat	Acros	+99%
Lithiumperchlorat	Aldrich	95+%
Magnesiumsulfat	Acros	97%
Methacrylsäurechlorid	Aldrich	97%
Methylorange	Acros	pure
Natrium-2-acrylamido-2-methyl-1-propan-sulfonat	Sigma Aldrich	50%
Natriumborhydrid	Acros	98+%
Natriumchlorid	Acros	99,5%
Natriumhexachloropalladat(IV)	Aldrich	98%
Natriumhexachloroplatinat(IV)	Aldrich	98%
Natriumhydrogencarbonat	Acros	99,5%
Natriumhydroxid	Riedel de Haen	98,5%

Natriumnitrit	Merck	pro analysis
4-Nitrobenzaldehyd	Aldrich	95%
4-Nitrophenol	Fluka	99,5%
Natriumwolframat	Merck	For analysis
Phenylboronsäure	Aldrich	95%
Poly(ethylen glycol)methylether	Aldrich	Mn 5000
Salpetersäure	Chemikalienausgabe	20%
Salzsäure	Acros	37%
Silbernitrat	Merck	pro analysis
Tetrachlorogoldsäure (III)	Acros	for analysis
Tetrahydrofuran	Acros	99,5%
Toluol	HiPerSolv	HPLC
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat	Acros	99%
Trifluoressigsäure	Solvay	-
Trifluormethansulfonsäure	Alfa Aesar	98+%
Trimethylamin Lösung in Ethanol	Aldrich	31-35%

6.2 SYNTHESEVORSCHRIFTEN

6.2.1 SYNTHESE VON 2-(METHACRYLOYLETHYL)DODECYLDIMETHYLAMMONIUM BROMID

Die Synthese von 2-(Methacryloylethyl)dodecyldimethylammoniumbromid (MEDDAB) wurde in Anlehnung der Synthesevorschrift aus der Literatur durchgeführt.^[239,240]

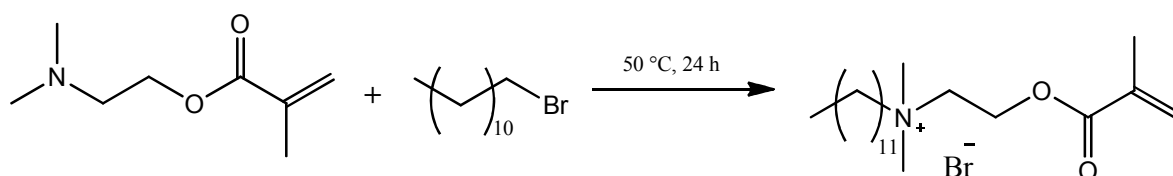
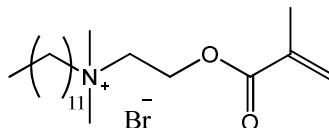


Abbildung 6.2.1: Synthese von 2-(Methacryloylethyl)dodecyldimethylammoniumbromid.

31,4 g (33,7 mL, 0,2 mol) N,N-Dimethylaminoethylmethacrylat und 24,9 g (24,2 mL, 0,1 mol) 1-Bromdodekan wurden mit einer Spatelspitze Hydrochinon in einem 250 mL Dreihalskolben versetzt. Die Mischung wurde auf 50 °C erhitzt und 24 Stunden lang gerührt.

Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und 5-mal mit 25 mL Diethylether gewaschen. MEDDAB wurde als weißer Feststoff erhalten.



$C_{20}H_{40}NBr$; $M = 406 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 62 % (25 g/ 62 mmol)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 0,87 \text{ ppm}$ (s, 3H, a); $\delta = 1,2 \text{ ppm}$ (m, 18H, b); $\delta = 1,75 \text{ ppm}$ (s, 2H, c); $\delta = 1,94 \text{ ppm}$ (s, 3H, h); $\delta = 3,5 \text{ ppm}$ (s, 6H, e); $\delta = 3,6 \text{ ppm}$ (m, 2H, d); $\delta = 4,1 \text{ ppm}$ (s, 2H, f); $\delta = 4,65 \text{ ppm}$ (s, 2H, g); $\delta = 5,67 \text{ ppm}$ (s, 1H, i); $\delta = 6,14 \text{ ppm}$ (s, 1H, j).

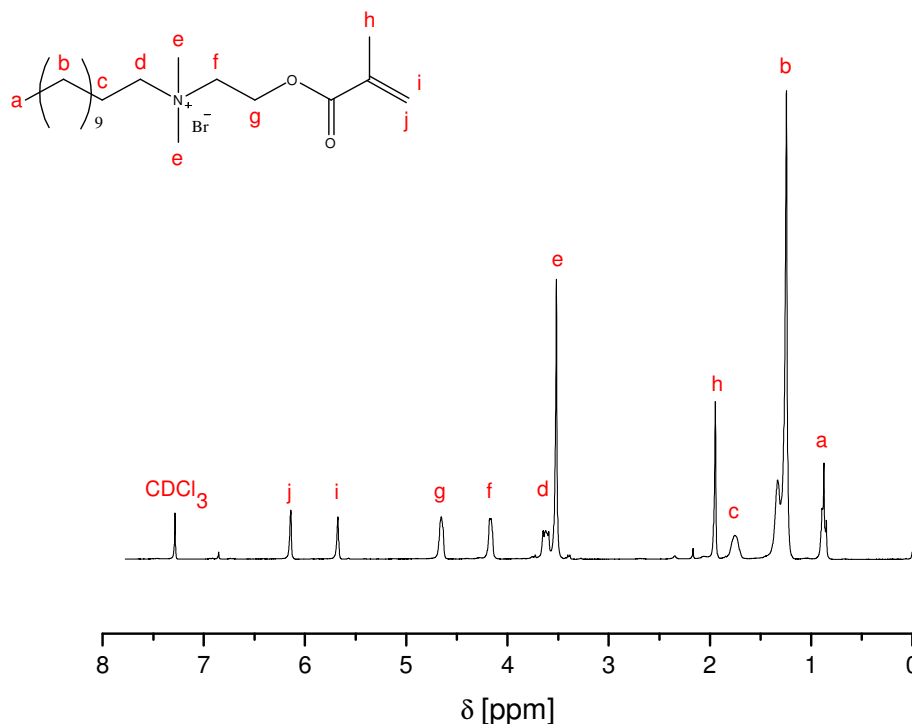


Abbildung 6.2.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(Methacryloyloethyl)dodecyldimethylammoniumbromid (MEDDAB) und die entsprechende Zuordnung der Signale.

6.2.2 SYNTHESE VON 11-(METHACRYLOYLOXY)UNDECYLTRIMETHYLAMMONIUMBROMID

Die Synthese von 11-(Methacryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid (MUTMAB) wurde in Anlehnung zur Literatur durchgeführt.^[239]

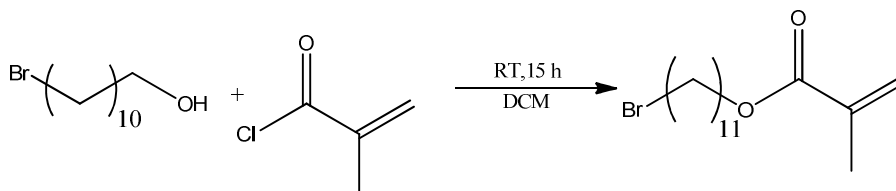
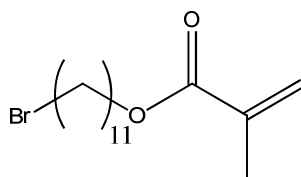


Abbildung 6.2.3: Synthese von 11-Methacryloyloxyundecylbromid.

16,08 g (64 mmol) 11-Bromundekanol und 180 mL Dichlormethan wurden in einem 500 mL Dreihalskolben vorgelegt. Dem Gemisch wurde eine Spatelspitze Hydrochinon hinzugefügt und anschließend mit Stickstoff entgast. Danach wurden langsam 12,5 mL (128 mmol) Methacrylsäurechlorid über einen Tropftrichter hinzugefügt und die Lösung wurde erneut entgast. Das Gemisch wurde über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Lösung 5-mal mit je 150 mL 5 %iger Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde mit Hilfe des Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und der Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgeschieden. 11-Methacryloyloxyundecylbromid wurde als hellgelbe, viskose Flüssigkeit erhalten.



C₁₅H₂₇O₂Br; M = 319 g/mol

Ausbeute: 78 % (15,8 g/ 50 mmol)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃); δ = 1,28 ppm (m, 14H, a); δ = 1,61-1,67 ppm (m, 2H, b); δ = 1,84 ppm (m, 2H, c); δ = 1,94 ppm (s, 3H, d); δ = 3,4 ppm (m, 2H, e); δ = 4,13 ppm (m, 2H, f); δ = 5,54 ppm (s, 1H, g); δ = 6,09 ppm (s, 1H, h).

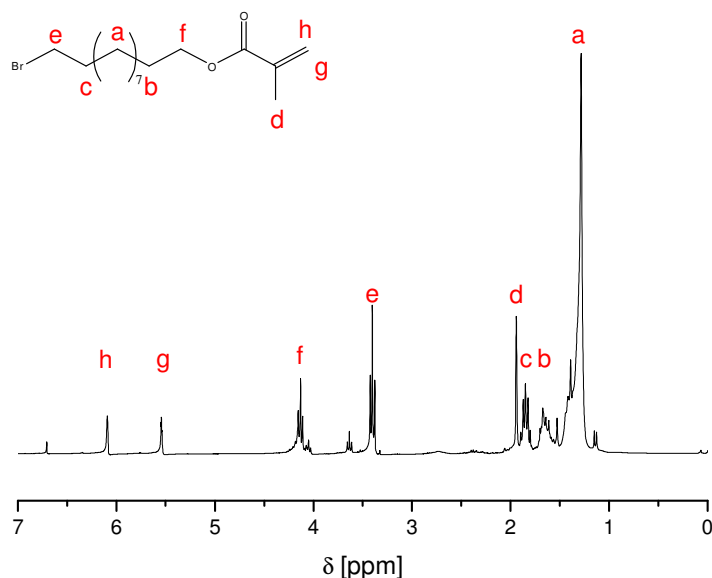


Abbildung 6.2.4: ^1H -NMR-Spektrum von 11-Methacryloyloxyundecylbromid und die entsprechende Zuordnung der Signale.

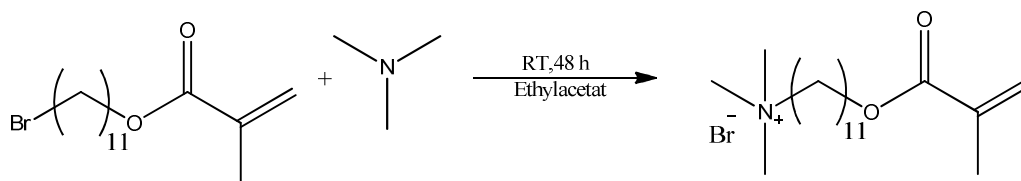
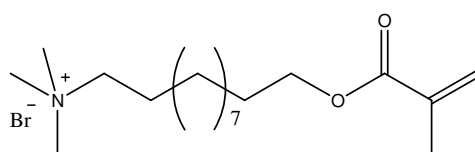


Abbildung 6.2.5: Synthese von 11-(Methacryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid.

15,8 g (49 mmol) 11-Methacryloyloxyundecylbromid wurden in 500 mL Ethylacetat in einem 1 L Schlenkkolben gelöst. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Hydrochinon versehen und anschließend mit Stickstoff entgast. Dann wurden langsam 52 mL (219 mmol) einer 33%igen ethanolischen Trimethylaminlösung über einen Tropftrichter hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das rosa Gemisch filtriert und mehrmals mit Ethylacetat gewaschen. Der Filterkuchen wurde in Chloroform aufgenommen und mit Diethylether überschichtet. Der Feststoff wurde filtriert und mit Diethylether gewaschen. MUTMAB wurde als weißes Pulver erhalten.



Ausbeute: 45 % (8,35 g/ 22 mmol)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, D_2O); $\delta = 1,21$ ppm (m, 14H, d); $\delta = 1,58$ ppm (m, 2H, e); $\delta = 1,69$ ppm (m, 2H, c); $\delta = 1,83$ ppm (s, 3H, g); $\delta = 3,01$ ppm (s, 9H, a); $\delta = 3,21$ ppm (m, 2H, b); $\delta = 4,1$ ppm (m, 2H, f); $\delta = 5,61$ ppm (s, 1H, h); $\delta = 6,01$ ppm (s, 1H, i).

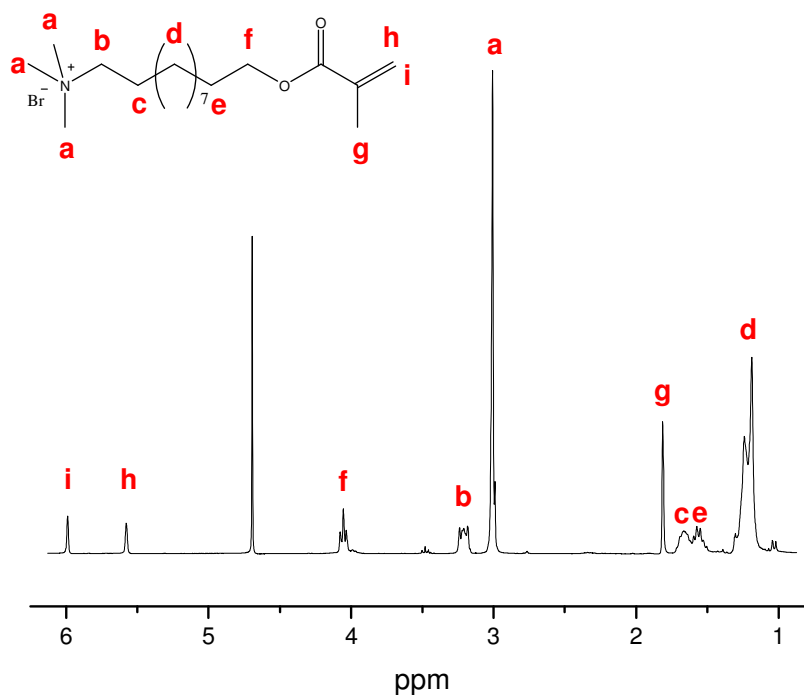


Abbildung 6.2.6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 11-(Methacryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid und die entsprechende Zuordnung der Signale.

6.2.3 SYNTHESE VON 11-(ACRYLOYLOXY)UNDECYLTRIMETHYLAMMONIUM BROMID

Die Synthese von 11-(Acryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid (AUTMAB) wurde in Anlehnung der Literatur durch eine zweistufen Synthese dargestellt.^[241]

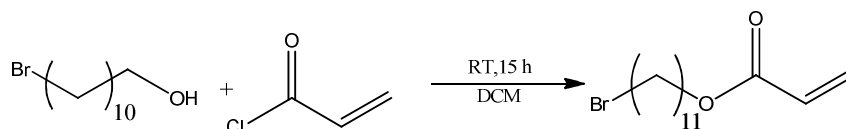
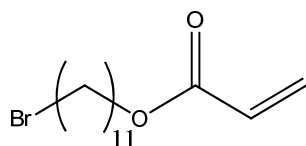


Abbildung 6.2.7: Synthese von 11-Bromundecylacrylat.

In einem 2 L Dreihalskolben wurden 100 g (399 mmol) 11-Bromundekanol in 1 L trockenem Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze Hydrochinon wurde die Lösung 30 Minuten lang mit Stickstoff entgast. Dann wurden 97,3 mL (108,4 g/1196 mmol) Acrylsäurechlorid langsam über einen Tropftrichter hinzuge tropft. Die Lösung wurde zwei weitere Stunden mit Stickstoff entgast und über Nacht im Dunkeln bei Raumtemperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Lösung achtmal mit 500 mL einer 5%igen Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, anschließend filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die erhaltene gelb-braune viskose Flüssigkeit wurde in Chloroform aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgeschieden. 11-Bromundecylacrylat wurde als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.



Ausbeute: 98 % (119 g/ 391 mmol)

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 1,28\text{-}1,41$ ppm (s, m, 14H, f); $\delta = 1,63$ ppm (m, 2H, e); $\delta = 1,84$ ppm (q, 2H, g); $\delta = 3,4$ ppm (t, 2H, h); $\delta = 4,14$ ppm (t, 2H, d); $\delta = 5,79$ ppm (d, 1H, c); $\delta = 6,12$ ppm (m, 1H, b); $\delta = 6,36$ ppm (d, 1H, a).

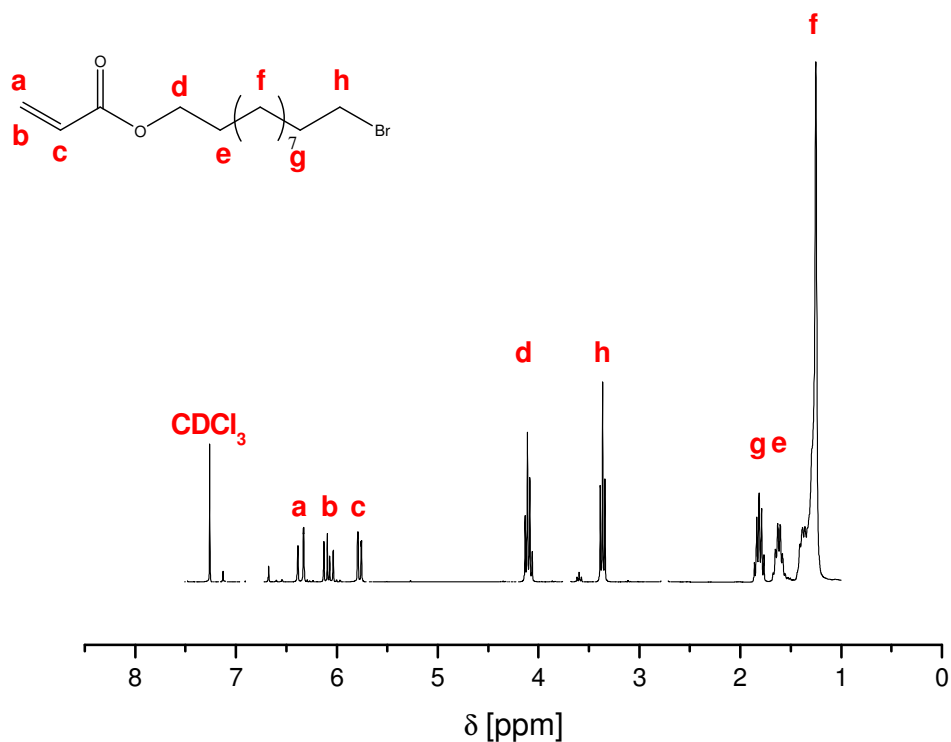


Abbildung 6.2.8: ^1H -NMR-Spektrum von 11-Bromundecylacrylat und die entsprechende Zuordnung der Signale.

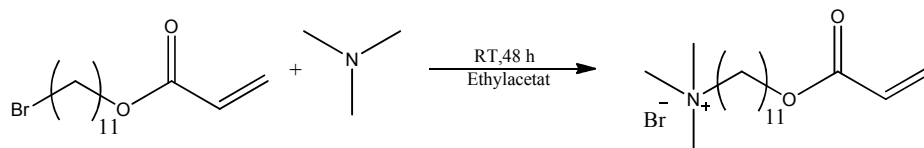
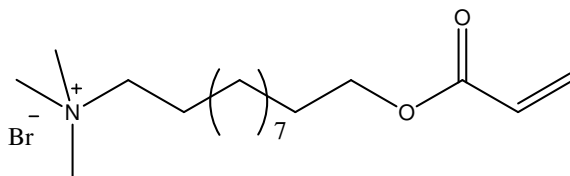


Abbildung 6.2.9: Synthese von 11-(Acryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid.

11-Bromundecylacrylat wurde in einem 4 L Dreihalskolben mit 2,5 L Ethylacetat gelöst und die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Hydrochinon versetzt. Im Anschluss wurden 461 mL (346,4 g/1954 mmol) einer 33 %igen Trimethylaminlösung über einen Tropftrichter hinzugegeben. Die Lösung wurde 24 h bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und anschließend in Ethanol und Diethylether umkristallisiert. AUTMAB wurde als weißes Pulver erhalten ($\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{NBr}$, $M = 364 \text{ g/mol}$).



$C_{17}H_{34}O_2NBr$; $M = 365 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 50 % (71 g/ 196 mmol)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, D_2O); $\delta = 1,26 \text{ ppm}$ (m, 14H, d); $\delta = 1,59 \text{ ppm}$ (m, 2H, e); $\delta = 1,67 \text{ ppm}$ (m, 2H, c); $\delta = 3,02 \text{ ppm}$ (s, 9H, a); $\delta = 3,22 \text{ ppm}$ (m, 2H, b); $\delta = 4,12 \text{ ppm}$ (m, 2H, f); $\delta = 5,91 \text{ ppm}$ (d, 1H, i); $\delta = 6,11 \text{ ppm}$ (m, 1H, g); $\delta = 6,3 \text{ ppm}$ (d, 1H, h).

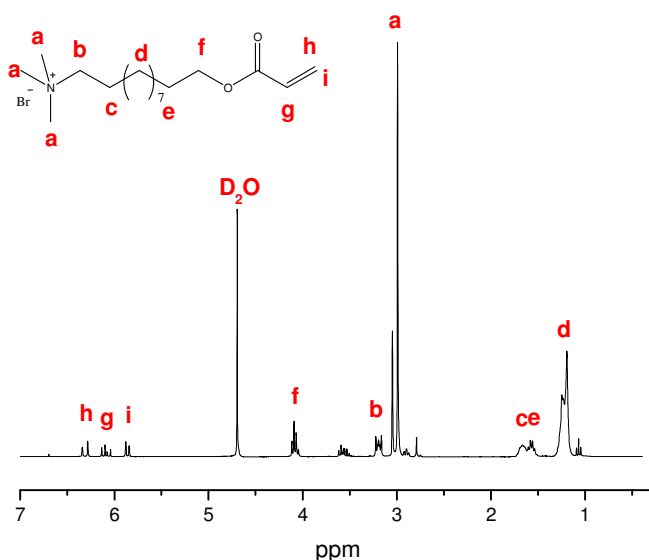


Abbildung 6.2.10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 11-(Acryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid und die entsprechende Zuordnung der Signale.

6.2.4 SYNTHESE VON ω -METHOXY-POLY(ETHYLENOXID)UNDECYL- α -METHACRYLAT

Die Synthese von ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl- α -methacrylat (PEO-R-MA-40) wurde als vierstufige Synthese in Anlehnung an die Literatur hergestellt.^[38,242]

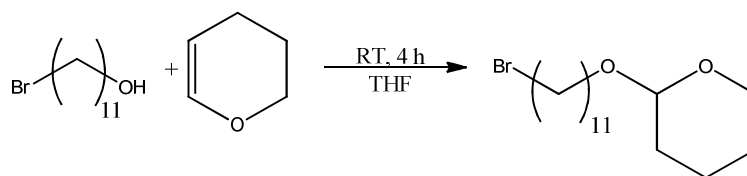
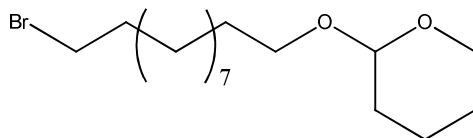


Abbildung 6.2.11: Synthese von Bromundecyl-THP-ether.

Unter Schutzgas wurden in einem 500 mL Dreihalskolben 50 g (199 mmol) 11-Bromundekanol und 0,3859 g (2,24 mmol) p-Toluolsulfonsäure Monohydrat in 150 mL THF gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 64 mL (58,88 g, 701 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran (DHP) wurden über 40 Minuten über einen Tropftrichter hinzugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei 0 °C und anschließend weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und das überschüssige 3,4-Dihydro-2H-pyran wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 200 mL Diethylether aufgenommen und dreimal mit je 200 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Unter vermindertem Druck wurde das Lösungsmittel entfernt. Bromundecyl-THP-Ether wurde als gelb-viskose Flüssigkeit erhalten.



$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Br}$; $M = 335 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 92 % (61,4 g/ 183 mmol)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 1,27 \text{ ppm}$ (s, 14H, c); $\delta = 1,5\text{-}1,8 \text{ ppm}$ (m, 10H, b); $\delta = 3,3\text{-}3,8 \text{ ppm}$ (m, 6H, a); $\delta = 4,56 \text{ ppm}$ (s, 3H, d).

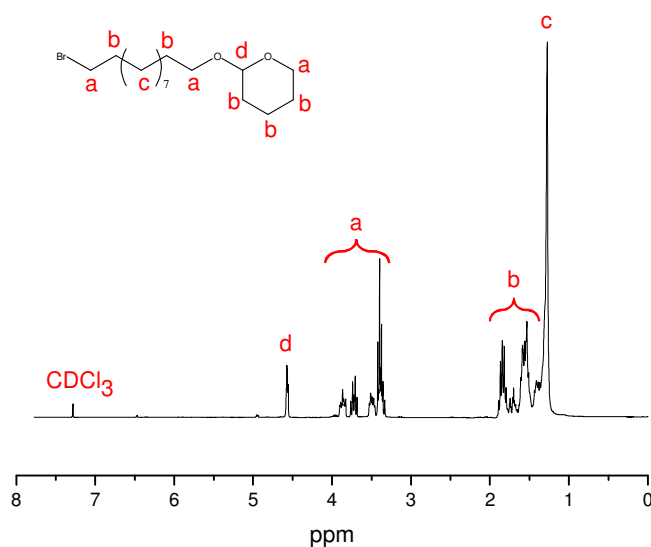


Abbildung 6.2.12: ^1H -NMR-Spektrum von 11-(Acryloyloxy)undecyltrimethylammoniumbromid und die entsprechende Zuordnung der Signale.

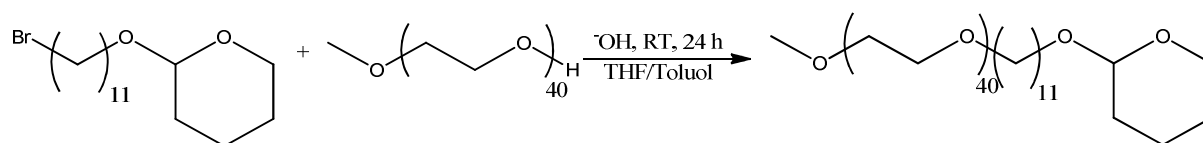
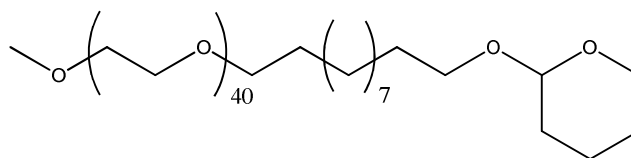


Abbildung 6.2.13: Synthese von ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl-THP-Ether.

In einem 2 L Dreihalskolben wurden 128,5 g (64 mmol) Poly(ethylen glycol)methylether und 400 mL eines THF/Toluol (1:1) Gemisches vorgelegt. 10,89 g (195 mmol) Kaliumhydroxid wurde fein gemörstert und zu der Suspension hinzugefügt. 61 g (180 mmol) Bromundecyl-THP-Ether wurden in 100 mL eines Toluol/THF (1:1) Gemisches aufgelöst und über einen Tropftrichter zur Suspension hinzugegotropft. Das Gemisch wurde anschließend für 46 h bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt. Dann wurde der Feststoff abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Im Anschluss wurde das Filtrat mit Hilfe des Rotationsverdampfers eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether überschichtet und der Feststoff wurde abfiltriert und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Der Filterkuchen wurde in Chloroform aufgenommen und 5-mal mit je 250 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, anschließend filtriert und das Lösungsmittel wurde von dem Filtrat unter vermindertem Druck entfernt. ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl-THP-Ether wurde als weißer Feststoff gewonnen.



$C_{97}H_{194}O_{43}$; $M = 2046 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 16 % (20 g/ 10 mmol)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 1,28 \text{ ppm}$ (s, 14H, e); $\delta = 1,69 \text{ ppm}$ (m, 10H, d); $\delta = 3,39 \text{ ppm}$ (m, 3H, a); $\delta = 3,45\text{-}3,85 \text{ ppm}$ (m, 162H, b+c); $\delta = 4,59 \text{ ppm}$ (s, 1H, f).

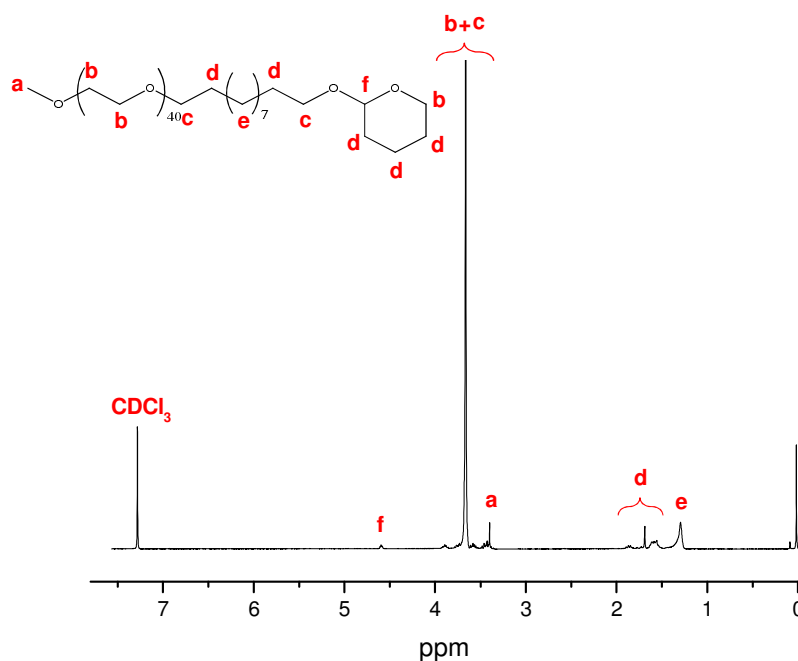


Abbildung 6.2.14: $^1\text{H-NMR}$ von ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecanol und die entsprechende Zuordnung der Signale.

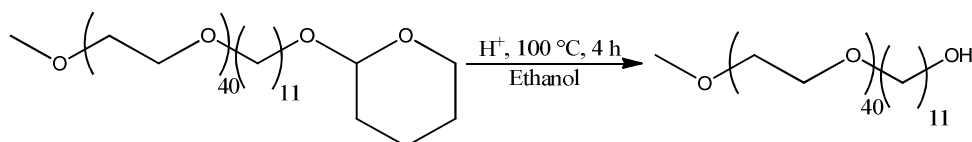
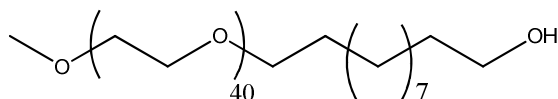


Abbildung 6.2.15: Synthese von ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl-THP-Ether.

20 g (10 mmol) ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl-THP-Ether wurden in 1 L angesäuertem Ethanol ($\text{pH} = 3$) 4 Stunden lang bei 100°C zum Rückfluss erhitzt. Nachdem

das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 100 mL Chloroform aufgenommen und 4-mal mit je 200 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und mit Hilfe des Rotationsverdampfers eingengt.



$C_{92}H_{186}O_{42}$; $M = 1962 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 91 % (18 g/ 10 mmol)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3); $\delta = 1,28 \text{ ppm}$ (m, 14H, e); $\delta = 1,57 \text{ ppm}$ (m, 4H, d); $\delta = 1,9 \text{ ppm}$ (m, 1H, f); $\delta = 3,4 \text{ ppm}$ (s, 3H, a); $\delta = 3,46 \text{ ppm}$ (m, 2H, c); $\delta = 3,6 \text{ ppm}$ (m, 160H, b).

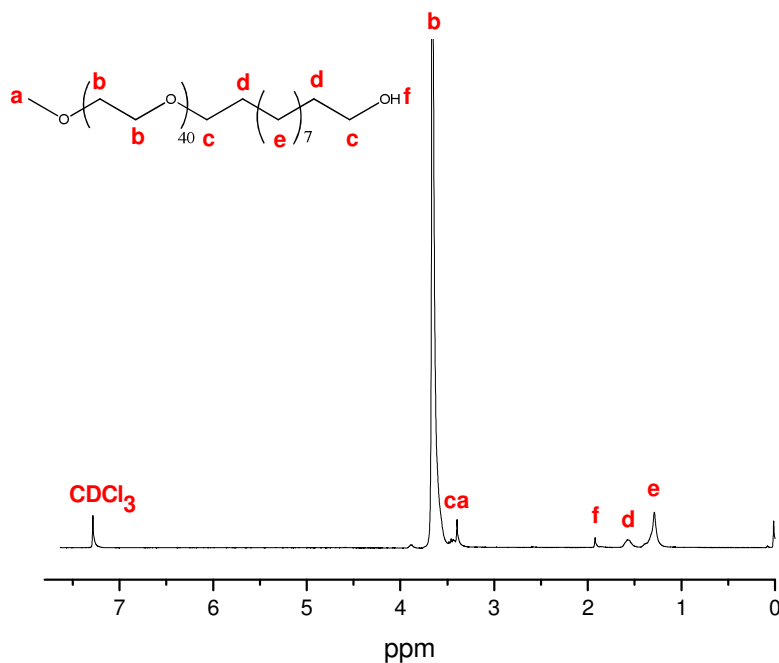


Abbildung 6.2.16: $^1\text{H-NMR}$ von ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecanol und die entsprechende Zuordnung der Signale.

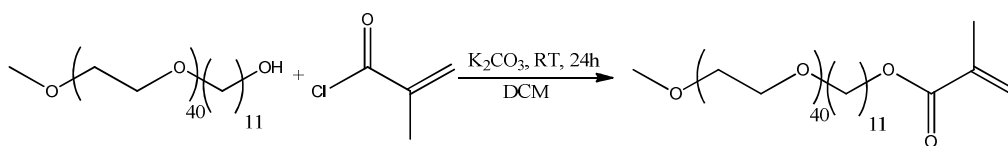
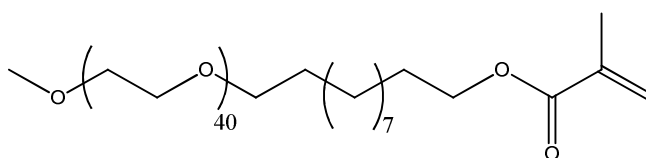


Abbildung 6.2.17: Synthese von ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl- α -methacrylat.

18 g (10 mmol) PEO-R-OH wurden in 250 mL Dichlormethan gelöst und 50 g Kaliumcarbonat wurden in der Lösung suspendiert. Das Gemisch wurde 30 min mit Stickstoff entgast und im Anschluss auf 0 °C gekühlt. Bei 0 °C wurden langsam 9,7 mL (100 mmol) Methacrylsäurechlorid hinzugegeben und für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Nachdem die Lösung 48 h lang bei Raumtemperatur im Dunkeln gerührt wurde, wurde der Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen. Das Gemisch wurde anschließend 4-mal mit jeweils 200 mL einer gesättigten Hydrogencarbonat-Lösung und 4-mal mit jeweils 200 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde mit Hilfe des Rotationsverdampfers entfernt. Der erhaltene gelbviskose Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und mit Diethylether überschichtet. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet.



$C_{96}H_{190}O_{43}$; $M = 2031 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 36 % (7,7 g/ 3,79 mmol)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, D_2O); $\delta = 1,18 \text{ ppm}$ (s, 14H, a); $\delta = 1,41 \text{ ppm}$ (m, 2H, d); $\delta = 1,59 \text{ ppm}$ (m, 2H, f); $\delta = 1,82 \text{ ppm}$ (s, 3H, j); $\delta = 3,28 \text{ ppm}$ (m, 3H, a); $\delta = 3,36 \text{ ppm}$ (m, 2H, c); $\delta = 3,59 \text{ ppm}$ (m, 160H, b); $\delta = 3,81 \text{ ppm}$ (m, 2H, g); $\delta = 5,63 \text{ ppm}$ (s, 1H, i); $\delta = 6,06 \text{ ppm}$ (s, 1H, h).

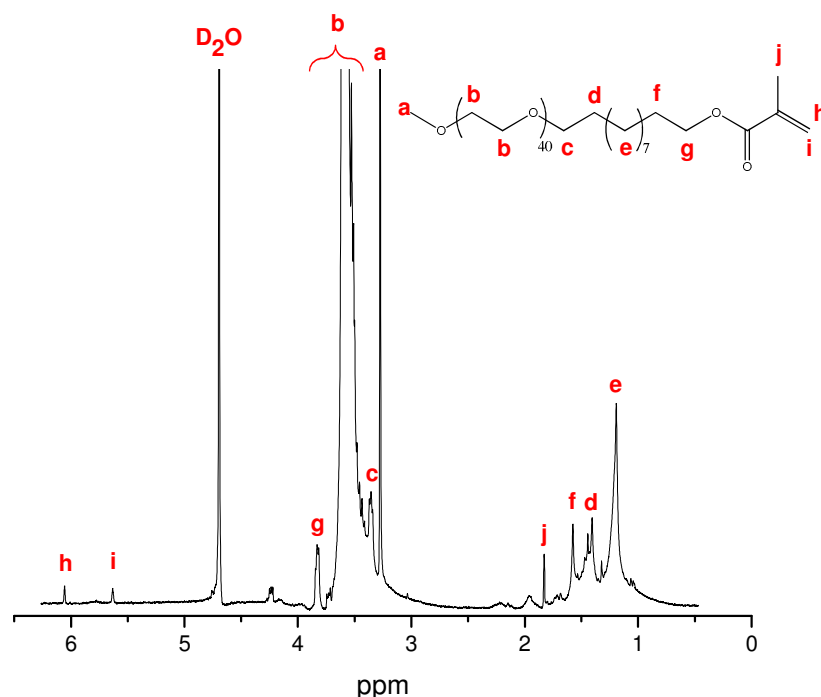


Abbildung 6.2.18: ^1H -NMR-Spektrum von ω -Methoxy-poly(ethylenoxid)undecyl- α -methacrylat und die entsprechende Zuordnung der Signale.

6.2.5 SYNTHESE VON (2*S*,4*R*)-4-(ACRYLOYLOXY)PYRROLIDIN-2-CARBONSÄURE

(2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidin-2-carbonsäure wurde in Anlehnung an die Literatur synthetisiert.^[174,175]

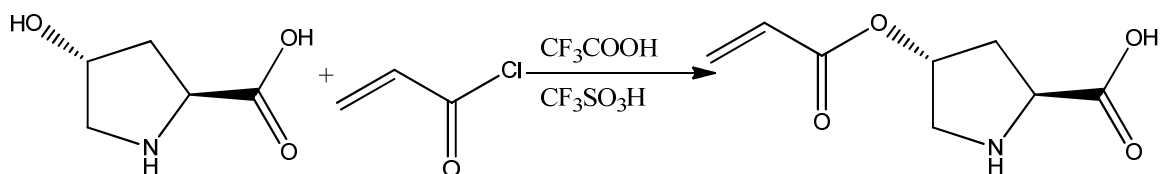
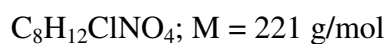
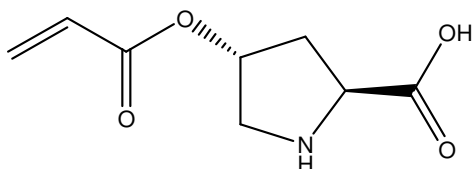


Abbildung 6.2.19: Synthese von (2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidin-2-carbonsäure.

3 g (23 mmol) *trans*-4-Hydroxy-L-prolin wurden über 24 Stunden in einem Ofen bei 50 °C getrocknet.

7,5 mL (97 mmol) Trifluoressigsäure wurden in einem 100 mL Dreihalskolben auf 0 °C gekühlt. Das getrocknete *trans*-4-Hydroxy-L-prolin wurde langsam hinzugegeben. Nach 5 Minuten wurden 0,25 mL (2,9 mmol) Trifluormethansulfonsäure hinzugegeben. Nachdem das Gemisch weitere 5 Minuten bei 0 °C gerührt wurde, wurden 3,8 mL (47 mmol) Acrylsäurechlorid hinzugegeben und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 20 Minuten wurden 0,9 mL (11,6 mmol) Trifluoressigsäure hinzugegeben. Nachdem das

Gemisch 100 Minuten lang gerührt wurde, wurde es erneut auf 0 °C gekühlt und 45 mL Diethylether wurden über 20 Minuten hinzugegeben. Das Gemisch wurde weitere 15 Minuten lang gerührt, anschließend filtriert und der Filterkuchen wurde mit Diethylether gewaschen. Das Produkt wurde über Nacht bei Raumtemperatur im Abzug getrocknet und (2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidin-2-carbonsäure wurde als weißes Pulver erhalten.



Ausbeute: 55 % (2,8 g/ 12,56 mmol)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, D_2O); $\delta = 2,42 \text{ ppm}$ (m, 1H, g); $\delta = 2,59 \text{ ppm}$ (m, 1H, g); $\delta = 3,5\text{-}3,79 \text{ ppm}$ (m, 2H, f); $\delta = 4,5 \text{ ppm}$ (m, 1H, e); $\delta = 5,5 \text{ ppm}$ (m, 1H, d); $\delta = 5,9 \text{ ppm}$ (d, 1H, c); $\delta = 6,15 \text{ ppm}$ (dd, 1H, b); $\delta = 6,4 \text{ ppm}$ (d, 1H, a).

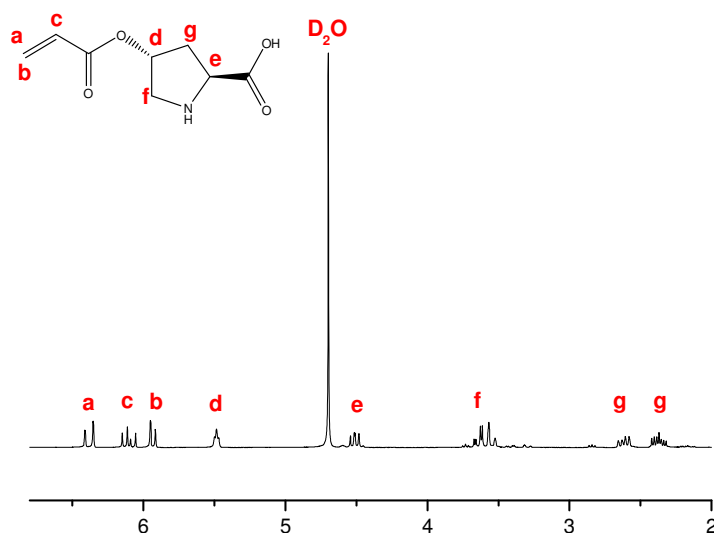


Abbildung 6.2.20: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidin-2-carbonsäure und die entsprechende Zuordnung der Signale.

6.2.6 REDUKTION VON 4-NITROPHENOL

Die Reduktion von 4-Nitrophenol wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.^[123,124,126,127]

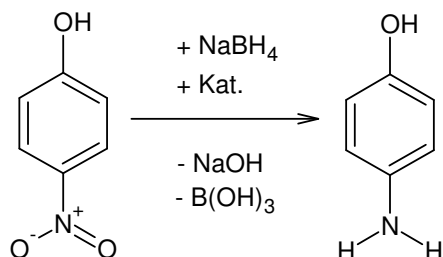


Abbildung 6.2.21: Reduktion von 4-Nitrophenol mit Natriumborhydrid.

Ein Copolymerhydrogel bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM wurde für 5 Minuten bei 50 °C geschrumpft.

100 mL einer wässrigen (0,05 mmol) 4-Nitrophenol-Lösung wurden auf 20, 30 oder 40 °C in einem Kryostat temperiert und mit einem Copolymerhydrogel mit oder ohne Metall-Nanopartikel versetzt. Danach wurden 0,189 g (5 mmol) Natriumborhydrid hinzugegeben und nach bestimmten Zeitabständen eine Probe entnommen. Diese Probe wurde UV/Vis spektroskopisch untersucht und wieder der Reaktion zugeführt. Die Reaktionsdauer betrug bis zu 3 Stunden.

Da ein Überschuss an Natriumborhydrid vorliegt, kann die Reaktion als Pseudo-1. Ordnung betrachtet werden. Daher kann die Geschwindigkeitskonstante wie folgt berechnet werden:

$$\ln \frac{c_t}{c_0} = \ln \frac{A_t}{A_0} = -kt \quad (6.1)$$

mit c_t als Konzentration beim Zeitpunkt t , c_0 als Konzentration beim Zeitpunkt $t = 0$, A_t als die Absorption von 4-Nitrophenol beim Zeitpunkt t , A_0 als Absorption von 4-Nitrophenol beim Zeitpunkt $t = 0$, k als Geschwindigkeitskonstante und t als Zeit. Die Geschwindigkeitskonstante wurde über die Absorption von 4-Nitrophenol bestimmt, in dem die Absorption bei $\lambda = 399 \text{ nm}$ gegen die Zeit aufgetragen wurde. Die Steigung aus der resultierenden Geraden ist die negative Geschwindigkeitskonstante.

6.2.7 SUZUKI-KREUZKUPPLUNG ZU HERSTELLUNG VON BIPHENYL

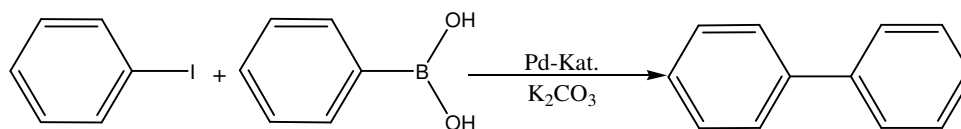
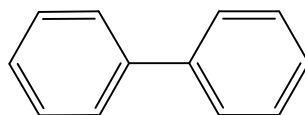


Abbildung 6.2.22: Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zur Darstellung von Biphenyl.

In einem 100 mL Einhalskolben wurden 91,45 mg (0,75 mmol) Phenylboronsäure, 0,05 mL (1 mmol) Iodbenzol und 500 mg (3,6 mmol) Kaliumcarbonat in 12 mL eines Toluol-n-Hexan-Gemisches (1:1) gelöst. Danach wurde ein getrocknetes Gel, das mit Pd⁰ funktionalisiert worden war, hinzugegeben, auf 100 °C erhitzt und für 24 Stunden gerührt. Nach der Zugabe von 100 mL Dichlormethan und 100 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung wurde die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite filtriert und das Lösungsmittel anschließend mit Hilfe des Rotationsverdampfers entfernt. Es wurde ein Gemisch aus Produkt und Edukten erhalten und ¹H-NMR-spektroskopisch analysiert. Das Gel wurde danach in Milli-Q-Wasser bei 50 °C geschrumpft und anschließend in einem Toluol-n-Hexan-Gemisch (1:1) bei 20 °C gequollen, jeweils für 24 Stunden. Das gewaschene Hydrogel wurde dann erneut für die Katalyse verwendet.



C₁₂H₁₀; M = 154,21 g/mol

¹H-NMR: (300 MHz, D₂O); δ = 7,36-7,43 ppm (t, 2H, c); δ = 7,44-7,54 ppm (t, 4H, b); δ = 7,60-7,68 ppm (d, 4H, a).

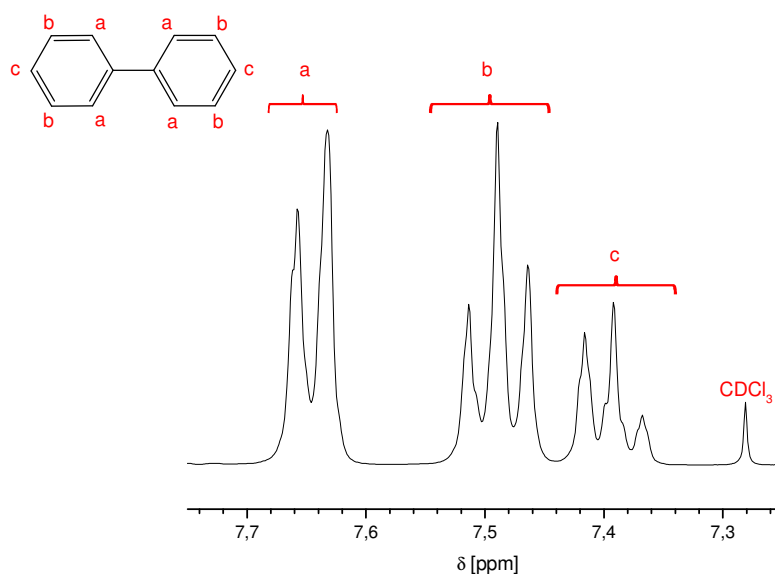


Abbildung 6.2.23: ^1H -NMR-Spektrum von Biphenyl und die entsprechenden Zuordnungen.

6.2.8 OXIDATION VON ISOPROPANOL ZU ACETON

Die Oxidation von Isopropanol wurde in Anlehnung an die Literatur durchgeführt.^[129]

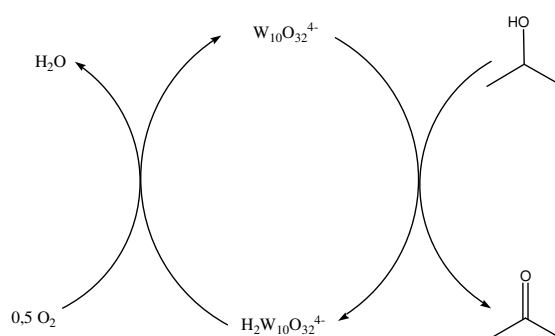


Abbildung 6.2.24: Katalysezyklus der Oxidation von Isopropanol mit Isopolywolfram.^[129]

In einer Quarzglasküvette wurde ein 1 g schweres Copolymerhydrogel vorgelegt, so dass die Küvette zu einem Drittel gefüllt war. Die Küvette wurde dann mit Isopropanol aufgefüllt und mit Hilfe einer Quecksilberbestrahlungs Lampe bestrahlt. In regelmäßigen Abständen wurden Proben entnommen und UV-spektroskopisch analysiert. Anhand des Maximums bei $\lambda = 275 \text{ nm}$ des entstehenden Acetons wurde die Geschwindigkeitskonstante wie folgt berechnet. Es wird davon ausgegangen, dass die Oxidation von Isopropanol eine Reaktion 1. Ordnung ist. Somit kann man Formel 6.1 zur Bestimmung von der Geschwindigkeitskonstante (k) verwenden. Dadurch, dass hier ein Maximum größer und nicht kleiner wird, wurde die Formel modifiziert:

$$\ln \frac{A_t}{A_{max}} = kt \quad (6.2)$$

A_{max} entspricht der höchsten, während des Versuchs gemessenen Absorption von Aceton. Wird nun $\ln(A_t/A_{max})$ gegen t aufgetragen erhält man die Geschwindigkeitskonstante als Steigung.

6.2.9 ZERSETZUNG VON METHYLORANGE MIT ISOPOLYWOLFRAMAT-HYDROGELEN

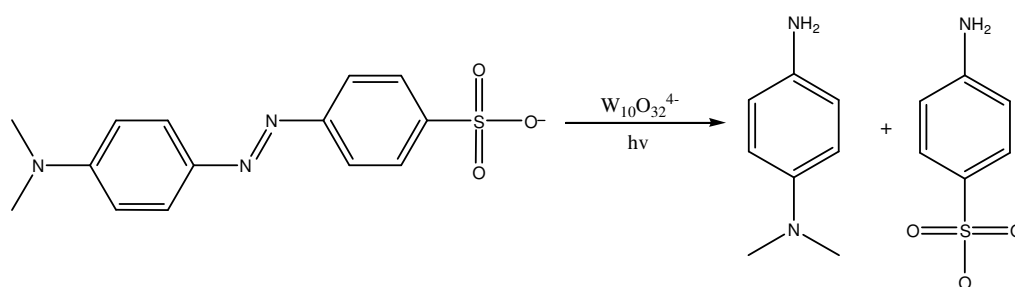


Abbildung 6.2.25: Zersetzung von Methylorange.^[116,138]

In einer Quarzglasküvette wurde ein 1 g schweres Copolymerhydrogel vorgelegt, so dass die Küvette zu einem Drittel gefüllt war. Die Küvette wurde dann mit einer wässrigen 0,1 mmol Methylorange-Lösung aufgefüllt und von einer Quecksilberbestrahlungsampe bestrahlt. In regelmäßigen Abständen wurden Proben entnommen, UV-spektroskopisch analysiert und zur Reaktion zurückgeführt. Anhand des Maximums im UV-Spektrum bei $\lambda = 464$ nm wurde die Geschwindigkeitskonstanten berechnet. Es wurde davon ausgegangen, dass es sich hier um eine Reaktion 1. Ordnung handelt und daher Gleichung 6.1 zur Berechnung verwendet.

6.3 METHODEN UND MESSGERÄTE

6.3.1 ^1H -NMR-SPEKTROSKOPIE

^1H -NMR-Spektroskopie wurde mit einem DPX 300 Spektrometer der Firma Bruker bei 300 MHz durchgeführt. Es wurde entweder deuteriertes Chloroform oder Deuteriumoxid als Lösungsmittel für die jeweiligen Messungen verwendet.

6.3.2 ELEMENTARANALYSE

Die Elementaranalyse wurde am Institut für Organische Chemie an der Universität zu Köln mit Hilfe des Vario EL der Firma Elementar durchgeführt.

6.3.3 ERSTELLUNG DER TERNÄREN UND QUATERNÄREN PHASENDIAGRAMME

Es wurden 3 g Monomerlösungen von 1 bis 20 Gew.-% PEO-R-MA-40, A-Prolin oder Acrylsäure mit Milli-Q-Wasser angesetzt, mit einem Vortex Mixer gemischt und 24 bei 14 °C gealtert. Anschließend wurden die Lösungen mit jeweils 500 mg-Portionen NIPAM versetzt, homogenisiert und eine halbe Stunde lang auf 20 °C temperiert, bis eine Trübung aufgetreten ist. Danach wurden die gleichen Lösungen noch dreimal angesetzt um eine Feinabstimmung durchzuführen. Dabei wurde so viel NIPAM in die Stammlösungen hinzugegeben, dass die Lösungen, entsprechend dem Vorversuch, nicht trüb wurden. Dann wurde NIPAM in 50 mg-Portionen hinzugegeben, homogenisiert und eine halbe Stunde auf 20 °C temperiert, bis eine Trübung erfolgte.

Bei den quaternären Phasendiagrammen wurde ähnlich wie bei den ternären Verfahren. Es wurden 3 g der Monomerlösungen enthaltend 1-20 Gew.-% PEO-R-MA-40 und zusätzlich 10 Gew.-% AMPS, Acrylsäure oder A-Prolin vorgelegt und mit einem Vortex Mixer homogenisiert. Danach wurden die Proben, wie im ternären Phasendiagramm beschrieben, behandelt.

6.3.4 HERSTELLUNG DER HYDROGELE

Die Monomerlösungen wurden in Schraubdeckelgläschen mit je 2 g, 5 g oder in Quarzglas-küvetten der Firma Helma mit 1 cm Schichtdicke mit je 3 g präpariert. Die Monomere wurden in entgastem Milli-Q-Wasser gelöst, dann bei 14 °C für 24 Stunden gealtert und zur Bestrahlung nach Wiehl zur Firma Beta-Gamma-Service GmbH gebracht. Die Monomerlösungen wurden dort mittels einer Kobalt-60-Quelle mit 500 Gy/h bis zu einer Strahlendosis von 60 kGy statisch bestrahlt.^[243]

6.3.5 MESSUNG DER PHASENÜBERGANGSTEMPERATUR

Die Phasenübergangstemperatur wurde mit Hilfe eines zweistrahligen UV/Vis-Spektrometers Lambda 14 der Firma Perkin Elmer gemessen. Die verwendeten Hydrogele wurden in einer Quarzglasküvette der Firma Helma mit einer Schichtdicke von 1 cm hergestellt und vermessen. Die Quarzglasküvette mit dem Hydrogel wurde in einem temperierbaren Küvettenhalter gemessen, der von einem Thermostaten PC6 der Firma Lauda temperiert wurde. Gemessen wurde die Transmission bei 500, 700 oder 850 nm in einem Temperaturintervall von mindestens 10 °C bis höchstens 60 °C.

In Kapitel 4.9.2.1 wurde der Phasenübergang zuerst in Milli-Q-Wasser gemessen. Danach wurde das entsprechende Hydrogel im Ofen bei 50 °C für 7 Tage getrocknet und dann in SGF gequollen. Dieses Gel wurde dann erneut gemessen. Anschließend wurde es nochmal für 7 Tage im Ofen bei 50 °C getrocknet, in PBS gequollen und erneut gemessen. Alle Messungen wurden bei 500 nm durchgeführt.

6.3.6 ERMITTLUNG DES QUELLGRADES

200 mL einer Quelllösung wurden mit Hilfe des Thermostat Ecoline R104 der Firma Lauda temperiert. Nach bestimmten Zeitabständen wurde das Hydrogel aus der Quelllösung herausgenommen, mit einem Teesieb das Lösungsmittel an der Oberfläche entfernt und mit einer Analysenwaage der Firma Analytic Satorius vermessen. Anschließend wurde das Gel sofort in die Quelllösung zurückgegeben. Der Quellgrad S wurde mit Hilfe der Gleichung (6.2) bestimmt.

$$S = \frac{w_t - w_0}{w_t} \quad (6.3)$$

w_t ist das Gewicht des Gels zum Zeitpunkt t und w_0 ist das Gewicht beim Zeitpunkt $t = 0$.

Tabelle 6.3.1: Kapitel, Zusammensetzung der verwendeten Gele, Methode und das Lösungsmittel für die durchgeführten Quellversuche.

Kapitel	Verwendetes Gel	Methode	Lösungsmittel
4.1.2.1	1 Gew.-% AUTMAB	(b)	Milli-Q-Wasser
	10 Gew.-% NIPAM		
	1 Gew.-% AUTMAB	(b)	Milli-Q-Wasser
	10 Gew.-% NIPAM mit ABTS		
4.2.2.2	1 Gew.-% MEDDAB	(b)	Milli-Q-Wasser
	10 Gew.-% NIPAM		
	1 Gew.-% MEDDAB	(b)	Milli-Q-Wasser
	10 Gew.-% NIPAM mit Isopolywolframat Anionen		
4.3.1	0,25-0,5 Gew.-% A-Prolin, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM	(b)	Milli-Q-Wasser
	0,25-0,5 Gew.-% A-Prolin, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM		
	0,25-0,5 Gew.-% A-Prolin, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM	(a) (20, 30, 40, 50 °C)	Milli-Q-Wasser
	0,25-0,5 Gew.-% A-Prolin, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM		
4.3.2	0,25-0,5 Gew.-% A-Prolin, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM	(a) (RT)	DMSO
4.4.1.1	0,25-0,5 Gew.-% AMPS, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM	(b)	Milli-Q-Wasser
	0,25-0,5 Gew.-% AMPS, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM		
4.4.1.3	0,25-0,5 Gew.-% AMPS, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM	(a) (20, 30, 40, 50 °C)	Milli-Q-Wasser
	0,25-0,5 Gew.-% AMPS, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM		
	0,25-0,5 Gew.-% AMPS, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM mit Fe ₃ O ₄ -NP	(b)	Milli-Q-Wasser
	0,25-0,5 Gew.-% AMPS, 0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 10-15 Gew.-% NIPAM mit Fe ₃ O ₄ -NP		
4.4.3.1.1	0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 0,5-10 Gew.-% Acrylsäure,	(c)	SGF/PBS
4.4.3.2.1	0-5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 0,5-10 Gew.-% Acrylsäure, 0-10 Gew.-% NIPAM	(c)	SGF/PBS

Es wurden verschiedene Arten von Quellmessungen in dieser Arbeit durchgeführt. Die verwendeten Methoden und Lösungsmittel sind in Tabelle 6.3.1 aufgeführt.

(a) Temperaturabhängige Quellmessungen:

Die Hydrogele wurden bei 20, 30, 40, 50, 60 °C oder Raumtemperatur maximal 7 Stunden in dem angegebenen Lösungsmittel (Tabelle 6.3.1) gequollen.

(b) Reversible Quellmessungen

Das Hydrogel wurde zweimal abwechselnd erst bei 20 und anschließend sofort bei 50 °C (bzw. 60°C) für jeweils 24 Stunden gequollen.

(c) Quellmessungen für die Freisetzungsversuche von Co- und Terpolymern

Es wurden Quellmessungen von getrockneten oder gequollenen Hydrogelen in SGF für 2 Stunden und anschließend in PBS für 5 Stunden bei jeweils 37 °C durchgeführt.

6.3.7 FUNKTIONALISIERUNG DER HYDROGELE ÜBER GEGENIONENAUSTAUSCH

Co- und Terpolymerhydrogele mit verschiedenen Zusammensetzungen wurden über einen Gegenionenaustausch mit ABTS oder Isopolywolframat^[129] in einer einstufigen Synthese oder mit Platin-^[43,123,124], Palladium-^[43,123,124], Magnetit-^[203] oder Silber-Nanopartikeln^[48,113,220] in einer Zweistufensynthese nach der Literatur funktionalisiert (s. Tabelle 6.3.2).

Für den Gegenionenaustausch wurden die Gele zuerst bei 50 °C für 8 Stunden behandelt und anschließend in eine wässrige Lösung mit entsprechenden Funktionsmolekülen bei 20 °C für 24 Stunden gequollen (s. Tabelle 6.3.2). Danach wurden die Gele bei 50 °C für acht Stunden in Milli-Q-Wasser geschrumpft und sofort bei 20 °C für acht Stunden in Milli-Q-Wasser gequollen. Dieser Waschvorgang wurde einmal wiederholt.

Um die Nanopartikel in den Co- und Terpolymerhydrogelen zu synthetisieren, wurden die Hydrogele erst mit Funktionsmolekülen, wie beschrieben, funktionalisiert und im zweiten Schritt reduziert bzw. oxidiert. Dazu wurden die Gele zuerst bei 50 °C für 8 Stunden in Milli-Q-Wasser geschrumpft und anschließend in einer wässrigen Lösung mit Natriumborhydrid oder Natriumnitrit mit Ammoniak für 24 Stunden bei 20 °C gequollen (s. Tabelle 6.3.2). Das Gel wurde danach, wie oben beschrieben, gewaschen.

Tabelle 6.3.2: Kapitel, Gelzusammensetzung der funktionalisierten Gele und die Substanzen zur Funktionalisierung mit der entsprechenden Konzentration der wässrigen Lösungen.

Kapitel	Gelzusammensetzung	1. Schritt der Funktionalisierung (Substanz und Konzentration)	2. Schritt der Funktionalisierung (Substanz und Konzentration)
4.1.1	1 Gew.-% AUTMAB 10 Gew.-% NIPAM	DSHA $c = 1 \text{ mmol/L}$	
4.1.2	1 Gew.-% AUTMAB 10 Gew.-% NIPAM	ABTS $c = 1 \text{ mmol/L}$	
4.2.1	1 Gew.-% MEDDAB 10 Gew.-% NIPAM	Natriumhexachloropalladat(IV) $c = 1 \text{ mmol/L}$ oder Natriumhexachloroplatinat(IV) $c = 1 \text{ mmol/L}$	NaBH_4 $c = 5 \text{ mmol/L}$
4.2.2	0,5, 1, 1,5 Gew.-% MUTAMB/ AUTMAB oder 1 Gew.-% MEDDAB 10 Gew.-% NIPAM	Natriumwolframat-Lösung (pH = 2) $c = 1 \text{ mmol/L}$	
4.4.1	1 Gew.-% PEO-R-MA-40 0,5 Gew.-% AMPS 10, 15 Gew.-% NIPAM	Eisen(II)sulfat-pentahydrat $c = 7 \text{ mmol/L}$	Natriumnitrit $c = 1,5 \text{ mmol/L}$ + 13 mL auf 100 mL 25 % Ammoniak-Lösung
4.4.2	0,25 Gew.-% AMPS 10 Gew.-% NIPAM	Silbernitrat $c = 1 \text{ mmol/L}$	NaBH_4 $c = 5 \text{ mmol/L}$
	1 Gew.-% MEDDAB/ MUTMAB/AUTMAB 10 Gew.-% NIPAM	Silbernitrat $c = 1 \text{ mmol/L}$	NaBH_4 $c = 5 \text{ mmol/L}$
	0,5, 1, 1,5 Gew.-% MEDDAB 10 Gew.-% NIPAM	NaBH_4 $c = 5 \text{ mmol/L}$	Silbernitrat $c = 1 \text{ mmol/L}$
	1 Gew.-% MEDDAB 10 Gew.-% NIPAM	Tetrachlorogoldsäure (III) $c = 1 \text{ mmol/L}$	NaBH_4 $c = 5 \text{ mmol/L}$

6.3.8 REM-EDX-MESSUNGEN

Die REM/EDX-Messungen wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. K. Meerholz von Frau Ruth Bruker mit einem REM Zeiss Neon 40, das mit der Röntgenröhre Inca der Firma Oxford Instruments ausgestattet war, durchgeführt. Die EDX-Messungen wurden mit der Software Inca ausgewertet.

Die Hydrogele wurden für die REM/EDX-Messungen in einem Ofen 7 Tage bei 50 °C getrocknet, bis kein Wasser im Hydrogel mehr vorhanden war. Anschließend wurde das getrocknete Gel gemörstert und auf einen doppelseitig klebenden Kohlenstoff-Probenhalter angebracht. Danach wurden die Hydrogele mit Hilfe eines EMITECH K950X mit Kohlenstoff bedampft.

6.3.9 PHOTOISOMERISIERUNG VON DSHA UND ENTSPRECHENDE UV-MESSUNGEN

Zur Photoisomerisierung wurde zuerst ein Stück von einem funktionalisierten Copolymerhydrogel mit einer Rasierklinge abgeschnitten und zwischen zwei Quarzglasträgern fixiert. Die Probe wurde dann mit UV-Licht ($\lambda = 366$ nm) 30 Minuten lang bestrahlt, um das absorbierte Azobenzol-Derivat in die cis-Konfiguration zu überführen. Sofort danach wurde das Gel mit sichtbarem Licht ($\lambda \geq 450$ nm) bestrahlt und alle 30 Sekunden wurde ein UV-Spektrum gemessen.

Die Photoisomerisierung wurde bei konstanter Temperatur (20 °C) mit einer 200 W Quecksilberbestrahlungsampe der Firma Oriel Instruments, das mit einem Kantenfilter ($\lambda \geq 450$ nm) ausgestattet war, durchgeführt. Alternativ wurden zwei 40 W Quecksilber-UV-Lampen der Firma Benda, Wiesloch mit einer Wellenlänge von $\lambda = 366$ nm verwendet. Die Entfernung zwischen Lampe und Probe betrug immer 6 cm.

6.3.10 SCHICHT- FÜR SCHICHT-AUFBAU VON DSHA IN EINEM HYDROGEL

Für den Schicht- für Schichtaufbau wurde ein funktionalisiertes Copolymerhydrogel mit DSHA verwendet. Es wurde zunächst für 8 Stunden bei 50 °C in Milli-Q-Wasser geschrumpft und sofort danach in einer angesäuerten 1 mmol Bis(2-aminoethyl)amin-Lösung (pH = 5) gequollen. Danach wurde das Hydrogel durch zweimaliges Schrumpfen bei 50 °C und Quellen bei 20 °C in Milli-Q-Wasser jeweils für 24 Stunden gewaschen. Schließlich wurde

das Gel erneut geschrumpft und in einer wässrigen 1 mmol DSHA-Lösung gequollen und wie oben beschrieben gewaschen.

6.3.11 CYCLOVOLTAMMETRIE

Die Cyclovoltammetrie wurde von Dr. Kai Zhang und Kalie Cheng im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Tieke mit einem Potenziostat PG390 der Firma Heka durchgeführt. Die Gegen- und Arbeitselektrode bestanden aus Platin und für die Referenzelektrode wurde ein ITO-Glas verwendet. Die Scanrate betrug 20 mV/s. Als Standard wurde Ferrocen verwendet.

Das Hydrogel wurde für die Messung in einem Ofen 7 Tage bei 50 °C getrocknet, bis kein Wasser mehr vorhanden war. Anschließend wurde das Gel in einer Quarzglasküvette mit einer Schichtdicke von 1 cm der Firma Helma in einer 0,1 mol Lithiumperchlorat-Lösung bis auf das Ausgangsgewicht gequollen.

6.3.12 KRYO-TEM-AUFNAHMEN UND ELEKTRONENDIFFRAKTOMETRIE

Die (Kryo-)TEM-Aufnahmen wurden von Dr. L. Belkoura und Dr. S. Roitsch mit einem Elektronenmikroskop LEO EM 912 Omega der Firma Zeiss durchgeführt. Die Elektronendiffraktometrie wurde mit dem gleichen Gerät und zusätzlich einer SAED (selected area electron diffractometry)-Blende durchgeführt.

6.3.12.1 TEM-AUFNAHMEN VON NANOPARTIKELN IM HYDROGEL

Für die Aufnahme der Nanopartikel im Hydrogel wurden die Gele mechanisch zerkleinert und mit Hilfe von Ultraschall die Partikel aus dem Gel entfernt. Die Wasser-Nanopartikel-Lösung wurde auf ein Kohlenstoffgrid aufgetragen, getrocknet und vermessen.

6.3.12.2 TEM-AUFNAHMEN VON AUSGEWASCHENEN NANOPARTIKELN

Hydrogele funktionalisiert mit Nanopartikeln wurden in 10 mL Milli-Q-Wasser für 8 Stunden lang bei 50 °C geschrumpft und in der gleichen Lösung bei 20 °C für 8 Stunden gequollen. Dieser Vorgang wurde zehnmal wiederholt. Das Hydrogel wurde dann entfernt und die Lösung wurde auf ein Kohlenstoffgrid aufgetragen, getrocknet und gemessen.

6.3.12.3 KRYO-TEM-AUFNAHMEN

Für die Kryo-TEM-Aufnahmen wurde das Freeze Fracture Direct Imaging Verfahren angewendet. Dabei wurde ein Hydrogel zwischen zwei Kupfergrids in flüssigem Ethan (-184 °C) eingefroren, in flüssigen Stickstoff überführt und zerbrochen. Die Probe wurde an

einem Kryo-Halter CT3500 der Firma Oxford Instruments bei -170 °C befestigt und gemessen.

6.3.13 ANTIMIKROBIELLE TESTS

Die antimikrobiellen Tests wurden am Universitätsklinikum Köln im Arbeitskreis von Dr. Alexander Klimka von Fabienne Nickel durchgeführt.

Die Gele wurden zuerst in einer Nährlösung gequollen und anschließend bei 37 °C auf einer Petrischale vorgelegt und mit dem TOP-Agar mit *Staphylococcus aureus* USA300 25 mL Agar und 150 µL ÜNK überzogen. Das Ganze wurde bei 37 °C gehalten.

Als nächstes wurden die Gele in einer Nährlösung erneut gequollen und dann aus der Lösung entfernt. Diese Nährlösung ohne Gel wurde dann mit *S. aureus* versetzt. Es wurde überprüft, ob Partikel aus dem Gel herausdiffundieren und eine antimikrobielle Reaktion ausüben

6.3.14 EINSTELLUNG DES PH-WERTES

Der pH-Wert wurde mit einem CG825 pH-Meter der Firma Schott, ausgestattet mit einer Standard-Glaselektrode, ermittelt. Vor der Messung des pH-Wertes wurde das Gerät mit einer Pufferlösung pH = 4 und einer mit pH = 7 kalibriert. Der pH-Wert wurde dann entweder mit einer flüssigen Salzsäure oder mit Natriumhydroxid-Plättchen eingestellt.

6.3.15 HERSTELLUNG VON SGF UND PBS

Die simulierte Magensäure (SGF) wurde in Anlehnung an die Literatur hergestellt.^[244,245]

4 g Natriumchlorid und 160 mL einer 1 mol Salzsäure-Lösung wurden mit destilliertem Wasser auf 2 L aufgefüllt und es wurde ein pH-Wert von 1 eingestellt.

Die phosphatgepufferte Lösung (PBS) wurde in Anlehnung an die Literatur hergestellt.^[246]

16 g Natriumchlorid, 0,4 g Calciumchlorid, 0,4 g Kaliumdihydrogenphosphat und 2,3 g Dinatriumhydrogenphosphat wurden mit destilliertem Wasser auf 2 L aufgefüllt und es wurde ein pH-Wert von 6,8 eingestellt.

6.3.16 BESTIMMUNG DES EXTINKTIONSKOEFFIZIENTEN

Um bei der Wirkstofffreisetzung auf die Konzentration (*c*) schließen zu können, wurde eine Eichgrade der entsprechenden Substanz erstellt. Dabei wurde zuerst eine wässrige 1 mmol Ibuprofen- oder L-Dopa-Lösung hergestellt und sieben Mal 1:1 verdünnt. Jede Lösung wurde

UV-spektroskopisch vermessen (Anhang, Abbildung A25 und A26). Danach wurden die Absorptionen bei bestimmten Wellenlängen gegen die Konzentration aufgetragen. Die Steigung der Geraden ist gleich dem Extinktionskoeffizienten, wenn die Schichtdicke der verwendeten Küvette 1 cm beträgt (Gleichung 6.3).

$$\varepsilon = \frac{A}{c} \quad (6.4)$$

6.3.17 BELADUNG DER CO- UND TERPOLYMERGELE MIT WIRKSTOFFEN UND IHRE FREISETZUNG

Die Hydrogele mit 0 bis 5 Gew.-% PEO-R-MA-40, 0 bis 10 Gew.-% NIPAM und 0 bis 10 Gew.-% Acrylsäure wurden nach der Polymerisation in einem Ofen bei 50 °C 7 Tage getrocknet und anschließend in einer 1 mmol Wirkstofflösung gequollen, bis das Ausgangsgewicht wieder erreicht wurde. Danach wurde das Hydrogel entweder direkt für die Freisetzung verwendet (bezeichnet als „gequollenes Gel“) oder das Gel wurde erneut im Ofen bei 50 °C für 7 Tage getrocknet (bezeichnet als „getrocknetes Gel“).

Die Freisetzung erfolgte zunächst in 15 mL simulierter Magensäure (SGF). Nach zwei Stunden wurden die Gele in 15 mL PBS (phosphatgepufferte Lösung) gegeben und die Freisetzung dort fortgesetzt. Die Freisetzung wurde UV-spektroskopisch verfolgt. Die Experimente wurden so lange durchgeführt, bis sich ein konstanter Wert der Absorption eingestellt hatte. Die Temperatur lag bei 37 °C.

6.3.18 MESSUNGEN AM VIBRATIONSMAGNETOMETER

Die Messungen am Vibrationsmagnetometer wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Schmidt von Lisa Roeder mit einem ADE Magnetics EV7 durchgeführt. Die Frequenz lag bei 75 Hz, das magnetische Feld bei -2,2 bis 2,2 T. Die Temperatur betrug 25 °C.

Ein Hydrogel wurde in einem Teflon-Probenbehälter an einem Glasstab fixiert und zwischen den beiden Polen eines Elektromagneten befestigt.

6.3.19 ERMITTLUNG DER SPEZIFISCHEN HEIZLEISTUNG

Die spezifische Heizleistung (*SHP*) wurde mit einem Hochfrequenz-Generator AXIO 5/450T mit einer Frequenz von 300 MHz, einer effektiven maximalen Leistung von 1,05 kW und einer Amplitudenfeldstärke von 31,47 kAm⁻¹ bestimmt und rechnerisch über die Formel 6.5 ermittelt.

$$SHP = \frac{c_p \frac{dT}{dt}}{\mu} \quad (6.5)$$

Dabei entspricht die SHP der spezifischen Heizleistung, c_p ist die Wärmekapazität von Wasser, μ ist der Masseanteil an magnetischem Material und dT/dt ist die Heizrate.

Für diese Messungen wurden die Hydrogele in einem 5 mL Glasgefäß polymerisiert. Danach wurden die funktionalisierten Gele inmitten der Spule des Hochfrequenz-Generators befestigt und ein Temperaturfühler wurde in die Probenmitte eingebracht (Abb. 6.3.1).

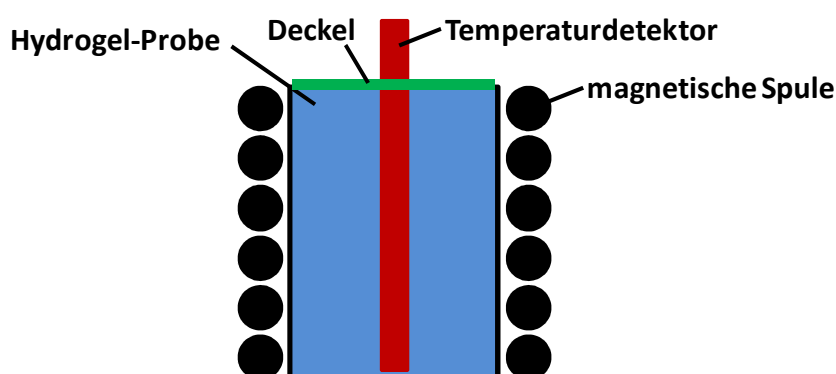


Abbildung 6.3.1: Schematische Darstellung des Messaufbaus am Hochfrequenz-Generator.

6.3.20 QUELLUNG VON ABTS-HYDROGELEN IN OXIDATIONSMITTELN UND REDUKTION MIT NATRIUMBORHYDRID

Die funktionalisierten ABTS-Copolymerhydrogele wurden 20 Minuten auf 50 °C erwärmt und anschließend sofort in einer wässrigen Kaliumperoxodisulfat-, Salpetersäure-, oder Eisen(III)chlorid-Lösung gequollen. Dabei wurden Lösungen von 0,1 mM bis 0,0001 mM verwendet. Es wurde jeweils bei der niedrigsten Konzentration begonnen. Zeigte das funktionalisierte Gel keine Farbänderung, wurde es zum Waschen in Milli-Q-Wasser bei 50 °C geschrumpft, und sofort danach bei 20 °C gequollen, jeweils 24 Stunden lang. Dieser Waschzyklus wurde einmal wiederholt. Danach wurde das Gel in der nächst höheren Konzentration gequollen. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis das Gel eine Farbänderung zeigte.

Zur Reduktion von ABTS wurde das gefärbte Copolymergel für 8 Stunden bei 50 °C in Milli-Q-Wasser geschrumpft und sofort in einer wässrigen 0,5 M Natriumborhydrid-Lösung gequollen. Es trat eine Entfärbung auf. Danach wurde das Gel zum Waschen zweimal in

Milli-Q-Wasser bei 50 °C geschrumpft, und sofort bei 20 °C gequollen, jeweils 24 Stunden lang. Wurde das Gel anschließend für 20 Minuten bei 50 °C behandelt und dann in einer 0,1 mM Kaliumperoxodisulfat-Lösung gequollen, trat erneut eine Grün-Blaufärbung auf.

6.3.21 BESTRAHLUNG VON ISOPOLYWOLFRAMAT FUNKTIONALISIERTEN GELEN IN LÖSUNG

Die mit Isopolywolframat-Anionen funktionalisierten Copolymerhydrogele wurden getrocknet und in einer Quarzglasküvette der Firma Helma mit einer Schichtdicke von 1 cm vorgelegt und anschließend mit reinem Isopropanol oder einer wässrigen Methylorange-Lösung mit 2,5 mL aufgefüllt. Sofort wurde die Küvette mit einer Quecksilberbestrahlungslampe der Firma Oriel Instruments über 4 Stunden bestrahlt. In bestimmten Zeitabständen wurde eine Probe entnommen und UV-spektroskopisch analysiert. Die gemessene Probe wurde zur Ausgangslösung zurückgegeben.

6.3.22 FREISETZUNG VON ISOPOLYWOLFRAMAT-ANIONEN AUS HYDROGELEN

Die Freisetzungsversuche der Isopolywolframat-Anionen aus Copolymerhydrogelen in verschiedenen Lösungsmittel-Gemischen wurde durchgeführt, nachdem bei der ersten Bestrahlung eines funktionalisierten Gels in Isopropanol nachweislich der Komplex freigesetzt wurde. Um nun das Freisetzungsverhalten festzustellen wurden folgende Versuche durchgeführt.

Die funktionalisierten Copolymerhydrogele wurden nach dem Waschvorgang in Milli-Q-Wasser für 20 Minuten bei 50 °C geschrumpft und anschließend in 50 mL eines Wasser-Isopropanol-Gemischs für 4 Stunden gequollen. Die Quellvorgänge wurden UV-spektroskopisch kontrolliert, um eine Freisetzung des Isopolywolframat-Komplexes festzustellen.

Funktionalisierte Copolymerhydrogele bestehend aus 0,5, 1 oder 1,5 Gew.-% MUTMAB oder AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM wurden in reinem Milli-Q-Wasser gequollen, um die Auswirkung der Vernetzungsdichte des Gels auf die Freisetzung zu studieren. Außerdem wurde ein Isopolywolframat-Copolymerhydrogel mit 0,5 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM zu Freisetzungsversuchen in verschiedenen Wasser-Isopropanol-Gemischen verwendet. Dafür wurden jeweils 50 mL reines Isopropanol, Wasser: Isopropanol im Volumenverhältnis 1:1, 3:2 und 2:3 verwendet.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Nayak, L. A. Lyon, *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 7862–7886.
- [2] E. M. Ahmed, *J. Adv. Res.* **2013**, DOI 10.1016/j.jare.2013.07.006.
- [3] A. Singh, P. K. Sharma, V. K. Garg, G. Garg, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2010**, *4*, 97–105.
- [4] M. C. Arndt, G. Sadowski, *Prog. Colloid Polym. Sci.* **2013**, *140*, 175–187.
- [5] F. L. Buchholz, A. T. Graham, *Modern Superabsorbent Polymer Technology*, Wiley VCH, New York, **1998**.
- [6] “Hydrogel Balls for Plants,” can be found under <http://1decor.net/hydrogel-balls-for-plants/>, **2014**
- [7] “YPSIDERM aqua cooling hydrogel dressing - holthaus.de - EN,” can be found under <http://www.holthaus.eu/index.php/detail-kitchen-and-burn/items/ypsiderm-aqua-cooling-hydrogel-dressing.html>, **2014**
- [8] H. G. Schild, *Prog. Polym. Sci.* **1992**, *17*, 163–249.
- [9] T. Friedrich, B. Tieke, *Langmuir* **2011**, *27*, 2997–3005.
- [10] M. Namdeo, S. K. Bajpai, S. Kakkar, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2009**, *20*, 1747–1761.
- [11] S. Tamesue, Y. Takashima, H. Yamaguchi, S. Shinkai, A. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 7461–4.
- [12] D. K. Jackson, S. B. Leeb, A. Mitwalli, D. Fusco, C. Wang, T. Tanaka, *J. Intell. Mater. Syst. Struct.* **1997**, *8*, 184–190.
- [13] Y. Hirokawa, T. Tanaka, *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 6379.
- [14] T. Friedrich, *Intelligente Hydrogele Durch Strahleninduzierte Copolymerisation von Mizellaren Lösungen Aus Tensidmonomeren Und N-Isopropylacrylamid Oder Acrylsäure*, Köln, **2011**.
- [15] T. Friedrich, B. Tieke, *Colloid Polym. Sci.* **2010**, *288*, 1479–1484.
- [16] Y. Li, T. Tanaka, *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1992**, *22*, 243–277.
- [17] M. Shibayama, T. Tanaka, *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 9392–9400.
- [18] O. Okay, in *Hydrogel Sensors and Actuators*, Springer Series On Chemical Sensors And Biosensors 6, Berlin Heidelberg, **2009**, pp. 1–14.
- [19] Y. Li, T. Tanaka, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 1365–1371.

- [20] P. J. Flory, J. Rehner, *J. Chem. Phys.* **1943**, *11*, 512–520.
- [21] G. Heinrich, E. Straube, G. Helms, *Adv. Polym. Sci.* **1988**, *85*, 33–87 .
- [22] I. Ohmine, T. Tanaka, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 5725–5729.
- [23] M. Shibayama, T. Tanaka, *Adv. Polym. Sci.* **1993**, *109*, 1–62.
- [24] F. Ilmain, T. Tanaka, E. Kkokufuta, *Nature* **1991**, *349*, 400–401.
- [25] R. Nagarajan, E. Ruckenstein, *Langmuir* **1991**, *7*, 2934–2969.
- [26] R. Sauer, Maßgeschneiderte Polymerisierbare Tenside Zur Simultanen Stabilisierung Und Oberflächenfunktionalisierung von Nanopartikeln in Der Miniemulsionspolymerisation, Mainz, **2011**.
- [27] “Microsoft Word - Amphiphile20_06_05.doc - V_11.pdf,” can be found under https://www.tu-chemnitz.de/physik/OSMP/Soft/V_11.pdf, **2014**
- [28] P. W. Arkins, J. de Paula, M. Bär, A. Schleitzer, C. Heinisch, *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, **2000**
- [29] C. Tanford, J. B. Duke, *The Hydrophobic Effect Formation of Micelles and Biological Membranes*, Wiley-Interscience, New York, **1980**.
- [30] “Amphiphiles,” can be found under <http://www.vcbio.science.ru.nl/en/fesem/applets/amphiphiles/>, **2014**
- [31] H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chemie Int. Ed.* **113AD**, *27*, **1988**.
- [32] F. Jiang, X. Wang, C. He, S. Saricilar, H. Wang, *Radiat. Phys. Chem.* **2015**, *106*, 7–15.
- [33] B. Singh, R. Bala, *Radiat. Phys. Chem.* **2014**, *103*, 178–187.
- [34] A. Panda, S. . Manohar, S. Sabharwal, Y. . Bhardwaj, A. . Majali, *Radiat. Phys. Chem.* **2000**, *58*, 101–110.
- [35] Á. Sáfrány, L. Wojnárovits, *Radiat. Phys. Chem.* **2004**, *69*, 289–293.
- [36] N. Nagaoka, A. Safrani, M. Yoshida, H. Omichi, H. Kubota, R. Katakai, *Macromolecules* **1993**, *26*, 7386–7388.
- [37] P. Strauss, W. Knolle, S. Naumov, *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, 2229–2235.
- [38] T. Friedrich, B. Tieke, F. J. Stadler, C. Bailly, T. Eckert, W. Richtering, *Macromolecules* **2010**, *43*, 9964–9971.
- [39] T. Friedrich, B. Tieke, *Macromol. Symp.* **2010**, *287*, 16–21.
- [40] B. Tieke, *Makromolekulare Chemie: Eine Einführung: Eine Einführung*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.

- [41] T. Friedrich, B. Tieke, M. Meyer, W. Pyckhout-Hintzen, V. Pipich, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 5666–5677.
- [42] T. Friedrich, B. Tieke, F. J. Stadler, C. Bailly, *Soft Matter* **2011**, *7*, 6590–6597.
- [43] T. Friedrich, A. Trinker, B. Tieke, *Macromol. Symp.* **2010**, *298*, 57–63.
- [44] I. Iliopoulos, R. Audebert, *Polym. Bull.* **1985**, *13*, 171–178.
- [45] A. G. Griesbeck, J. Uhlig, T. Sottmann, L. Belkoura, R. Strey, *Chem. a Eur. J.* **2012**, *18*, 16161–16165.
- [46] K. R. Reddy, K. Rajgopal, C. U. Maheswari, M. Lakshmi Kantam, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1549.
- [47] H. A. Zayas, A. Lu, D. Valade, F. Amir, Z. Jia, R. K. O'Reilly, M. J. Monteiro, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 327–331.
- [48] Y. Lu, Y. Mei, M. Drechsler, M. Ballauff, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 813–816.
- [49] A. Lavasanifar, J. Samuel, G. S. Kwon, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 169–190.
- [50] R. A. Siegel, M. Falamarzian, B. A. Firestone, B. C. Moxley, *J. Control. Release* **1988**, *8*, 179–182.
- [51] G. Huang, J. Gao, Z. Hu, J. V. St. John, B. C. Ponder, D. Moro, *J. Control. Release* **2004**, *94*, 303–311.
- [52] K. Kraus, Kontrollierte Wirkstofffreisetzung an Copolymer-Hydrogelen Aus Acrylsäure Und Einem Nichtionischen Tensidmonomer, Köln, **2011**.
- [53] A. Gutowska, Y. H. Bae, J. Feijen, S. W. Kim, *J. Control. Release* **1992**, *22*, 95–104.
- [54] T. Friedrich, T. Mielke, M. Domogalla, M. Hentschel, K. Kraus, B. Tieke, *Macromol. Rapid Commun.* **2013**, *34*, 393–398.
- [55] E. Karadag, Ö. B. Üzüüm, D. Saraydin, *Eur. Polym. J.* **2002**, *38*, 2133–2141.
- [56] Ö. B. Üzüüm, E. Karadag, *Adsorption* **2006**, *12*, 77–88.
- [57] A. V. Kabanov, S. V. Vinogradov, *Angew. Chemie* **2009**, *121*, 5524–5536.
- [58] Q. Wu, P. Tian, *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, *109*, 3470–3476.
- [59] F. Merten, *Chemie unserer Zeit* **1967**, *1*, 189–191.
- [60] F. Helfferich, *Angew. Chemie* **1955**, *67*, 13–16.
- [61] B. Kassner, *J. für Prakt. Chemie* **1957**, *4*, 306–318.
- [62] J. Bosholm, P. Luft, *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* **1986**, *14*, 673–676.

- [63] K. Kraus, T. Mielke, T. Friedrich, B. Tieke, *Prog. Colloid Polym. Sci.* **2013**, *140*, 101–111.
- [64] T. Mielke, Herstellung Und Katalytische Eigenschaften von Copolymerhydrogelen Mit Anorganischen Nanopartikeln, Köln, **2011**.
- [65] F. Bolz, Hydrogele Mit TiO₂-Nanopartikeln Und Funktionelle Eigenschaften, Köln, **2013**.
- [66] Prof. Dr. S. Mathur, **2008**.
- [67] R. A. Alvarez-Puebla, R. Contreras-Cáceres, I. Pastoriza-Santos, J. Pérez-Juste, L. M. Liz-Marzán, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 138–43.
- [68] N. C. Bigall, A.-K. Herrmann, M. Vogel, M. Rose, P. Simon, W. Carrillo-Cabrera, D. Dorfs, S. Kaskel, N. Gaponik, A. Eychmüller, *Angew. Chemie* **2009**, *121*, 9911–9915.
- [69] J. Wang, M. A. Cohen Stuart, A. T. M. Marcelis, M. Colomb-Delsuc, S. Otto, J. van der Gucht, *Macromolecules* **2012**, *45*, 7179–7185.
- [70] C. N. R. Rao, A. Müller, A. K. Cheetham, Eds., *Nanomaterials Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [71] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, J. Dobson, *J. Phys. D. Appl. Phys.* **2003**, *36*, R167–R181.
- [72] O. Philippova, A. Barabanova, V. Molchanov, A. Khokhlov, *Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 542–559.
- [73] X. Batlle, A. Labarta, *J. Phys. D. Appl. Phys.* **2002**, *35*, R15–R42.
- [74] H. Aono, H. Ebara, R. Senba, T. Naohara, T. Maehara, H. Hirazawa, Y. Watanabe, *J. Magn. Magn. Mater.* **2012**, *324*, 1985–1991.
- [75] G. Glöckl, R. Hergt, M. Zeisberger, S. Dutz, S. Nagel, W. Weitschies, *J. Phys. Condens. Matter* **2006**, *18*, S2935–S2949.
- [76] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Muller, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2064–2110.
- [77] M. Babincova, D. Leszczynska, P. Sourivong, P. Cicmanec, P. Babinec, *J. Magn. Magn. Mater.* **2001**, *225*, 109–112.
- [78] G. U. Marten, T. Gelbrich, A. M. Schmidt, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 922–931.
- [79] A. K. Bajpai, S. K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane, *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33*, 1088–1118.
- [80] C.-C. Lin, K. S. Anseth, *Pharm. Res.* **2009**, *26*, 631–643.

- [81] X. Gao, Y. Cao, X. Song, Z. Zhang, C. Xiao, C. He, X. Chen, *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1*, 5578–5587.
- [82] M. S. Fernandes, N. S. Dias, A. F. Silva, J. S. Nunes, S. Lanceros-Méndez, J. H. Correia, P. M. Mendes, *Biosens. Bioelectron.* **2010**, *26*, 80–6.
- [83] Y. Yuan, Z. Li, Y. Liu, J. Gao, Z. Pan, Y. Liu, *Chemistry* **2012**, *18*, 303–9.
- [84] A. Baldi, P. E. Loftness, R. A. Siegel, B. Ziaie, *J. Microelectromechanical Syst.* **2003**, *12*, 613–621.
- [85] P. Kim, L. D. Zarzar, X. He, A. Grinthal, J. Aizenberg, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2011**, *15*, 236–245.
- [86] X.-Z. Zhang, Y.-Y. Yang, F.-J. Wang, T.-S. Chung, *Langmuir* **2002**, *18*, 2013–2018.
- [87] H. Yan, K. Tsujii, *J. Oleo Sci.* **2008**, *57*, 401–405.
- [88] E. O. Akala, P. kopeckova, J. Kopecek, *Biomaterials* **1998**, *19*, 1037–1047.
- [89] D. Font, S. Sayalero, A. Bastero, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337–340.
- [90] “Microsoft Word - Lernbrief_Tech_Proj_v04-Citavi Basis-Stil.doc - Tech_Proj_MscWIIIng.pdf,” can be found under https://www.fh-muenster.de/fb11/labore/forschung/sensortechnik/downloads/Tech_Proj_MscWIIIng.pdf, **2014**
- [91] “ELO Messen, Steuern, Regeln Sensoren Anwendung optischer Sensoren,” can be found under <http://www.elo-web.de/elo/messen-steuern-regeln/sensoren/anwendung-optischer-sensoren>, **2014**
- [92] “Schneller Drogennachweis mit Antikörpern - Ministerium - BMBF,” can be found under <http://www.bmbf.de/de/17406.php>, **2014**
- [93] A. Szilágyi, K. Sumaru, S. Sugiura, T. Takagi, T. Shinbo, M. Zrínyi, T. Kanamori, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 2730–2732.
- [94] A. Suzuki, T. Tanaka, *Nature* **1990**, *346*, 345–347.
- [95] K. Sumaru, K. Ohi, T. Takagi, T. Kanamori, T. Shinbo, *Langmuir* **2006**, *22*, 4353–6.
- [96] A. Mamada, T. Tanaka, D. Kungwachakun, M. Irie, *Macromolecules* **1990**, *23*, 1517–1519.
- [97] T. Ikeda, M. Nakano, Y. Yu, O. Tsutsumi, A. Kanazawa, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 201–205.
- [98] M. Shimomura, R. Ando, T. Kunitake, *Berichte der Bunsengesellschaft für Phys. Chemie* **1983**, *87*, 1134–1143.

- [99] F. Saremi, B. Tieke, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 389–391.
- [100] K. Hoffmann, B. Tieke, *J. Memb. Sci.* **2009**, *341*, 261–267.
- [101] K. Hoffmann, A. El-Hashani, B. Tieke, *Macromol. Symp.* **2010**, *287*, 22–31.
- [102] K. Hoffmann, T. Friedrich, B. Tieke, *Polym. Eng. Sci.* **2011**, *51*, 1497–1506.
- [103] S. L. Scott, W.-J. Chen, A. Bakac, J. H. Espenson, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 6710–6714.
- [104] J. Fei, H.-K. Song, G. T. H. Palmore, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 1565–1570.
- [105] A. Maier, K. Cheng, J. Savych, B. Tieke, *Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *3*, 2710–2718.
- [106] H.-K. Song, E. J. Lee, S. M. Oh, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2232–2233.
- [107] H.-K. Song, G. T. R. Palmore, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1764–1768.
- [108] S. Therias, C. Mousty, C. Forano, J. P. Besse, *Langmuir* **1996**, *12*, 4914–4920.
- [109] U. R. Kunze, G. Schwedt, *Grundlagen Der Qualitativen Und Quantitativen Analyse*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [110] T. Laue, A. Plagens, *Namen- Und Schlagwortreaktionen Der Organischen Chemie*, Vieweg + Teubner, **2009**.
- [111] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2008**.
- [112] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [113] Y. Lu, Y. Mei, M. Drechsler, M. Ballauff, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3930–3937.
- [114] B. Khennaoui, A. Malouki, Z. R. Salah, A. Zertal, *J. Environ. Sci. Eng. A* **2012**, *1*, 844–852.
- [115] D. Dondi, D. Ravelli, M. Fagnoni, M. Mella, A. Molinari, A. Maldotti, A. Albini, *Chem. a Eur. J.* **2009**, *15*, 7949–7957.
- [116] J. Kaur, S. Bansal, S. Singhal, *Phys. B Condens. Matter* **2013**, *416*, 33–38.
- [117] J. Liao, S. Lin, L. Zhang, N. Q. Pan, X. Cao, J. Li, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2012**, *4*, 171–177.
- [118] R. Fernandez-Lopez, J. Kofoed, M. Machuqueiro, T. Darbre, *European J. Org. Chem.* **2005**, 5268–5276.
- [119] P. Phukan, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1065–1070.
- [120] S.-I. Fukuzawa, T. Tsuruta, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc.* **1987**, 1473–1477.

- [121] E. Bauer, *Org. Chem.* **2008**, *12*, 505–509.
- [122] S. Gaillard, J. Renaud, *Chem. Sustain. Energy Mater.* **2008**, *1*, 505–509.
- [123] P. Herves, M. Perez-Lorenzo, L. M. Liz-Marzan, J. Dzubiella, Y. Lu, M. Ballauff, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5569–5868.
- [124] S. Wunder, F. Polzer, Y. Lu, Y. Mei, M. Ballauff, *Journal Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 8814–8820.
- [125] M. Hentschel, *Intelligente Hydrogele Mit Katalytischer Aktivität*, Köln, **2012**.
- [126] S. Wu, J. Dzubiella, J. Kaiser, M. Drechsler, X. Guo, M. Ballauff, Y. Lu, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 2229–2233.
- [127] Y. Lu, J. Yuan, M. Drechsler, J. Preussner, *Nano* **2010**, *4*, 7078–7086.
- [128] K. Zhang, *New Conjugated Polymers Based on Benzodifuranone and Diketopyrrolopyrrole*, Köln, **2010**.
- [129] I. Moriguchi, K. Orishikida, Y. Tokuyama, H. Watabe, S. Kagawa, Y. Teraoka, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2430–2435.
- [130] I. Texier, J.-F. Delouis, J. A. Delaire, C. Giannotti, P. Plaza, M. M. Martin, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *311*, 139–145.
- [131] D. C. Duncan, T. L. Netzel, C. L. Hill, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4640–4646.
- [132] J. Fuchs, H. Hartl, W. Schiller, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1973**, *12*, 420.
- [133] H. Li, X. Cui, S. Shen, D. Hu, *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *122*, 509–516.
- [134] E. Birkholz, J. Fuchs, W. Schiller, H.-P. Stock, *Zeitschrift für Naturforsch.* **1971**, *26 b*, 365–366.
- [135] L. Lorente, M. A. Martinez, J. M. Arrieta, C. Santiago, A. Arnaiz, *Termochimica Acta* **1986**, *98*, 89–97.
- [136] Y. Zhiyong, H. Keppner, D. Laub, E. Mielczarski, J. Mielczarski, L. Kiwi-Minsker, A. Renken, J. Kiwi, *Appl. Catal. B Environ.* **2008**, *79*, 63–71.
- [137] L. Yu, J. Xi, M.-D. Li, H. T. Chan, T. Su, D. L. Phillips, W. K. Chan, *Phys Chem Chem Phys* **2012**, *14*, 3589–3595.
- [138] L. Gomathi Devi, S. Girish Kumar, K. Mohan Reddy, C. Munikrishnappa, *J. Hazard. Mater.* **2009**, *164*, 459–67.
- [139] R. Rajesh, S. S. Kumar, R. Venkatesan, *New J Chem* **2014**, *38*, 1551–1558.
- [140] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chemie* **2004**, *116*, 5248–5286.

- [141] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chemie* **2001**, *113*, 3840–3864.
- [142] T. E. Kristensen, T. Hansen, *European J. Org. Chem.* **2010**, 3179–3204.
- [143] K. Rajender Reddy, K. Rajgopal, C. Uma Maheswari, M. Lakshmi Kantam, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1549–1552.
- [144] Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angeandte Chemie Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871–1873.
- [145] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.
- [146] G. Wang, K. Kuroda, T. Enoki, A. Grosberg, S. Masamune, T. Oya, Y. Takeoka, T. Tanaka, *Proc. Natl. Acad. Sci. United States Am.* **2000**, *97*, 9861–9864.
- [147] V. N. Wakchaure, B. List, *Angew. Chemie* **2010**, *122*, 4230–4233.
- [148] F. Rodríguez-Llansola, J. F. Miravet, B. Escuder, *Chem. Commun.* **2009**, 7303–7305.
- [149] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.
- [150] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.
- [151] D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angew. Chemie* **2007**, *119*, 3872–3874.
- [152] L. F. Tietze, T. Eicher, U. Diedrichsen, A. Speicher, *Reactions and Syntheses*, Wiley-VCH, **2014**.
- [153] A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154.
- [154] A. S. Demir, S. Basceken, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 515–525.
- [155] K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965–1967.
- [156] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [157] K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jorgensen, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995–2997.
- [158] B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833.
- [159] T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 945–956.
- [160] K. Tabatabaeian, M. Mamaghani, N. O. Mahmoodi, E. Keshavarz, *ARKIVOC* **2009**, *2*, 68–75.
- [161] S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8857–8867.
- [162] T. Müller, K. Djanashvili, I. W. C. E. Arends, J. A. Peters, U. Hanefeld, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 361–363.

- [163] S. Chandrasekhar, N. R. Reddy, S. S. Sultana, C. Narsihmulu, K. V. Reddy, *Tetrahedron* **2006**, 62, 338–345.
- [164] K. Tanaka, S. Motomatsu, K. Koyama, K. Fukase, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2010–2012.
- [165] J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature* **2008**, 452, 453–455.
- [166] L. Kurti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, **2005**.
- [167] H. Mori, I. Kato, M. Matsuyama, T. Endo, *Macromolecules* **2008**, 41, 5604–5615.
- [168] O. Keller, W. E. Keller, G. van Look, G. Wersin, *Org. Synth.* **1985**, 63, 160–166.
- [169] J. E. Baldwin, R. A. Field, C. C. Lawrence, K. D. Merritt, C. J. Schofield, *tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7489–7492.
- [170] S.-I. Murahashi, H. Ohtake, Y. Imada, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2765–2766.
- [171] T. Shibasaki, W. Sakurai, A. Hasegawa, Y. Uosaki, H. Mori, M. Yoshida, A. Ozaki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5227–5230.
- [172] S. Lacasta, V. Sebastián, C. Casado, Á. Mayoral, P. Romero, Á. Larrea, E. Vispe, P. López-Ram-de-Viu, S. Uriel, J. Coronas, *Chemsitry Mater.* **2011**, 23, 1280–1287.
- [173] W. Klein, W. Hüttel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1643–1647.
- [174] T. E. Kristensen, F. K. Hansen, T. Hansen, *European J. Org. Chem.* **2009**, 387–395.
- [175] T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen, T. Hansen, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2968–2971.
- [176] J. Kitchin, R. C. Bethell, N. Cammack, S. Dolan, D. N. Evans, S. Holman, D. S. Holmes, P. McMeekin, C. L. Mo, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3707–3716.
- [177] P. Remuzon, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13803–13835.
- [178] S. H. Jeon, S. M. Park, T. Ree, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1989**, 27, 1721–1730.
- [179] A. H. E. Machado, D. Lundberg, A. J. Ribeiro, F. J. Veiga, M. G. Miguel, B. Lindmann, U. Olsson, *Langmuir* **2010**, 26, 13102–13109.
- [180] C. M. Taylor, R. Hardrè, P. J. B. Edwards, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1306–1315.
- [181] R.-S. Lee, W.-H. Chen, Y.-T. Huang, *Polymer (Guildf)*. **2010**, 51, 5942–5951.
- [182] H. Kanazawa, E. Ayano, C. Sakamoto, R. Yoda, A. Kikuchi, T. Okano, *J. Chromatogr. A* **2006**, 1106, 152–158.

- [183] K. Mukae, M. Sakurai, S. Sawamura, K. Makino, S. W. Kim, I. Ueda, K. Shirahama, *Colloid Polym. Sci.* **1994**, 272, 655–663 .
- [184] S. Bucak, B. Yavuztürk, A. D. Sezer, in *Recent Adv. Nov. Drug Carr. Syst.*, Intech Open Science, **2010**, pp. 165–200.
- [185] G. U. Marten, Maßgeschneiderte Multifunktionale Hybrid-Nanopartikel Für Biomedizinische Anwendungen, Köln, **2012**.
- [186] S. A. Jones, P. G. Bowler, M. Walker, D. Parsons, *Wound Repair Regen.* **2004**, 12, 288–294.
- [187] R. Ahmadi, A. Masoudi, H. R. M. Hosseini, N. Gu, *Ceram. Int.* **2013**, 39, 4999–5005.
- [188] E. R. Balmayor, I. Pashkuleva, A. M. Frias, H. S. Azevedo, R. L. Reis, *J. R. Soc. Interface* **2011**, 8, 896–908.
- [189] D. Habault, A. Dèry, J. Leng, S. Lecommandoux, J.-F. Le Mains, O. Sandre, *IEEE Trans. Magn.* **2013**, 49, 182–190.
- [190] R. V. Ramanujan, K. L. Ang, S. Venkatraman, *J. Mater. Sci.* **2009**, 44, 1381–1387.
- [191] L. L. Lao, R. V. Ramanujan, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2004**, 15, 1061–1064.
- [192] M. Shinkai, *J. Biosci. Bioeng.* **2002**, 94, 606–613.
- [193] P. Tartaj, M. del Puerto Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, T. Gonzalez-Carreno, C. J. Serna, *J. Phys. D. Appl. Phys.* **2003**, 36, R182–R197.
- [194] R. Herget, S. Dutz, *J. Magn. Magn. Mater.* **2007**, 311, 187–192.
- [195] M. H. Falk, R. D. Issels, *Int. J. Hyperth.* **2001**, 17, 1–18.
- [196] M. Lòpez-Quintela, R. Josè, *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, 158, 446–451.
- [197] Y. Deng, W. Yang, C. Wang, S. Fu, *Adv. Mater.* **2003**, 15, 1729–1732.
- [198] R. Messing, N. Frickel, L. Belkoura, R. Strey, H. Rahn, S. Odenbach, A. M. Schmidt, *Macromolecules* **2011**, 44, 2990–2999.
- [199] L. Roeder, P. Bender, A. Tschöpe, R. Birringer, A. M. Schmidt, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **2012**, 50, 1772–1781.
- [200] N. Frickel, R. Messing, T. Gelbrich, A. M. Schmidt, *Langmuir* **2010**, 26, 2839–2846.
- [201] N. Frickel, R. Messing, A. M. Schmidt, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 8466–8474.
- [202] N. Frickel, M. Gottlieb, A. M. Schmidt, *Polymer (Guildf)*. **2011**, 52, 1781–1787.
- [203] J. Zhang, S. Xu, E. Kumacheva, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7908–7914.

- [204] A. G. Roca, M. P. Morales, K. O'Grady, C. J. Serna, *Nanotechnology* **2006**, *17*, 2783–2788.
- [205] C.-R. Lin, Y.-M. Chu, S.-C. Wang, *Mater. Lett.* **2006**, *60*, 447–450.
- [206] B. Lindlar, M. Boldt, S. Eiden-Assmann, G. Maret, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 1656–1658.
- [207] K. Wormuth, *J. Colloid Interface Sci.* **2001**, *241*, 366–377.
- [208] R. F. Ziolo, E. P. Giannelis, B. A. Weinstein, M. P. O'Horo, B. N. Ganguly, V. Mehrotra, M. W. Russell, D. R. Huffman, *Science* (80-.). **1992**, *257*, 219–223.
- [209] A. K. Saikia, S. Aggarwal, U. K. Mandal, *J. Polym. Res.* **2013**, *20*, 31–40.
- [210] S. G. Gholap, M. V. Badiger, *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, *93*, 1454–1461.
- [211] H. Yue, L. Liao, X. Li, Y. Cui, *Mod. Appl. Sci.* **2009**, *3*, 115–120.
- [212] W.-F. Lee, W.-Y. Yuan, *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *77*, 1760–1768.
- [213] E. Turan, S. Demirci, T. Caykara, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **2008**, *46*, 1713–1724.
- [214] M. Descostes, F. Mercier, N. Thromat, C. Beaucaire, M. Gautier-Soyer, *Appl. Surf. Sci.* **2000**, *165*, 288–302.
- [215] A. P. Grosvenor, B. A. Kobe, M. C. Biesinger, N. S. McIntyre, *Surf. Interface Anal.* **2004**, *36*, 1564–1574.
- [216] B. M. Berkovskii, V. G. Bashtovoi, *Magnetic Fluids and Applications Handbook* , Unesco, New York/Wallingford, U.K., **1996**.
- [217] S. Thurm, S. Odenbach, *Phys. Fluids* **2003**, *15*, 1658.
- [218] G. Zhao, E. J. Stevens, *Biomaterials* **1998**, *11*, 27–32.
- [219] C. Aymonier, U. Schlotterbeck, L. Antonietti, P. Zacharias, R. Thomann, J. C. Tiller, S. Mecking, *Chem. Commun.* **2002**, 3018–3019.
- [220] N. Pradhan, A. Pal, T. Pal, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2002**, *196*, 247–257.
- [221] I. Sondi, D. V Goia, E. Matijević, *J. Colloid Interface Sci.* **2003**, *260*, 75–81.
- [222] A. Frattini, N. Pellegrini, D. Nicastro, O. de Sanctis, *Mater. Chem. Phys.* **2005**, *94*, 148–152.
- [223] L. M. Liz-Marzán, I. Lado-Tourino, *Langmuir* **1996**, *12*, 3585–3589.
- [224] N. Wiberg, W. Wiberg, A. F. Holleman, *Lehrbuch Der Anorganischen Chemie* , De Gruyter, Berlin, **2007**.

- [225] M. Babazadeh, *Int. J. Pharm.* **2006**, *316*, 68–73.
- [226] B. Mizrahi, A. Domb, *An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* **2009**, *10*, 453–458.
- [227] J. Hu, S. Zheng, X. Xu, *J. Polym. Res.* **2012**, *19*, 9988–9997.
- [228] N. Bhattarai, H. R. Ramay, J. Gunn, F. A. Matsen, M. Zhang, *J. Control. Release* **2005**, *103*, 609–624.
- [229] T. Bartil, M. Bounekhel, C. Cedric, R. Jerome, *Acta Pharm.* **2007**, *57*, 301–314.
- [230] H. Ghandehari, P. Kopecková, J. Kopecek, *Biomaterials* **1997**, *18*, 861–872.
- [231] M. Das, H. Zhang, E. Kumacheva, *Annu. Rev. Mater. Res.* **2006**, *36*, 117–142.
- [232] V. Pillay, R. Fassihi, *J. Control. Release* **1999**, *59*, 229–242.
- [233] S. Lu, K. S. Anseth, *Macromolecules* **2000**, *33*, 2509–2515.
- [234] A. Serres, M. Baudys, S. W. Kim, *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 196–201.
- [235] K. N. Plunkett, K. L. Berkowski, J. S. Moore, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 632–637.
- [236] Q. Wang, X. Xie, X. Zhang, *Int. J. Biol. Macromol.* **2010**, *46*, 356–362.
- [237] Y. Qiu, K. Park, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *53*, 321–339.
- [238] X.-Z. Zhang, Y.-Y. Yang, T.-S. Chung, K.-X. Ma, *Langmuir* **2001**, *17*, 6094–6099.
- [239] S. M. Hamid, D. C. Sherrington, *Polymer (Guildf)*. **1987**, *28*, 332–339.
- [240] K. Nagai, Y. Ohishi, H. Inaba, S. Kudo, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1985**, *23*, 1221–1230.
- [241] C. M. Paleos, G. Margomenou-Leonidopoulou, A. Malliaris, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Inc. Nonlinear Opt.* **1988**, *161*, 385–394.
- [242] J. Liu, C. H. Chew, L. M. Gan, *J. Macromol. Sci. Part A* **1996**, *33*, 337–352.
- [243] Beta-Gamma-Service GmBH&CoKG, “No Title,” can be found under http://www.bgs.eu/gamma_anlage.html, **2014**
- [244] *Europäisches Arzneibuch*, **2008**.
- [245] *Europäisches Arzneibuch*, **2008**.
- [246] R. Dulbeco, M. Vogt, *J. Exp. Med.* **1954**, *99*, 167–182.

Anhang zu Kapitel 4.1.1: Photoisomerisierbares Copolymerhydrogel als optischer Sensor

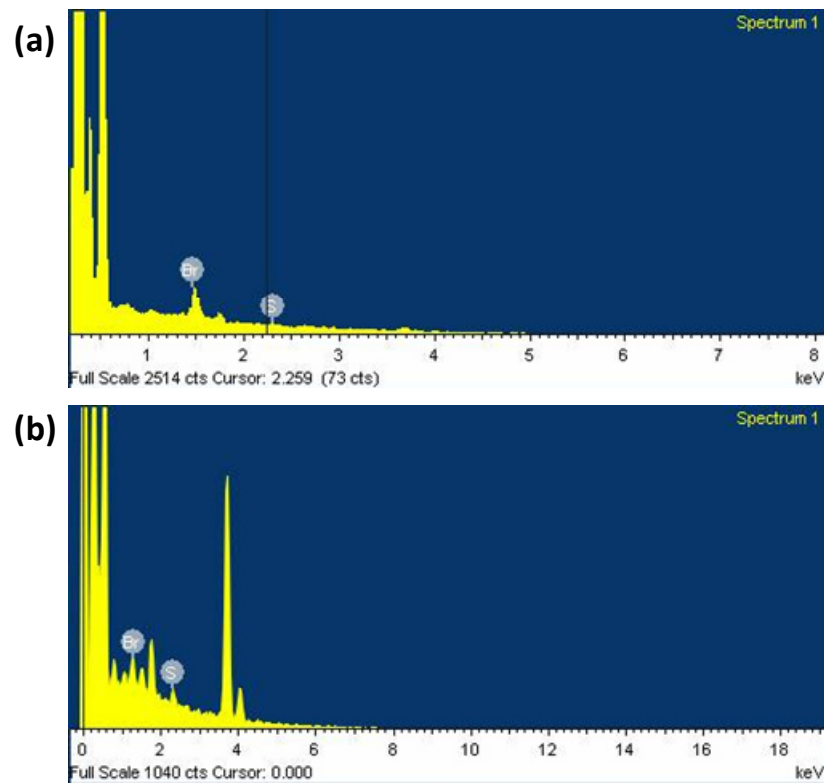


Abbildung A1: EDX-Messungen der funktionalisierten Copolymerhydrogele mit *cis*- (a) und *trans*-DSHA (b).

Anhang zu Kapitel 4.21: Palladium- und Platin-Nanopartikeln

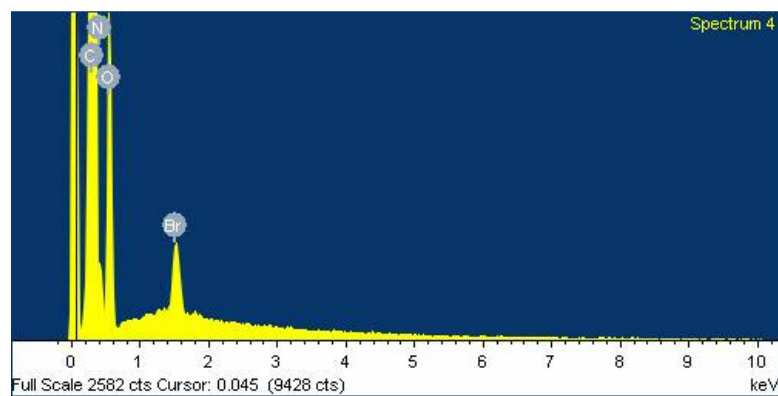


Abbildung A2: EDX-Messung eines Copolymerhydrogels bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM.

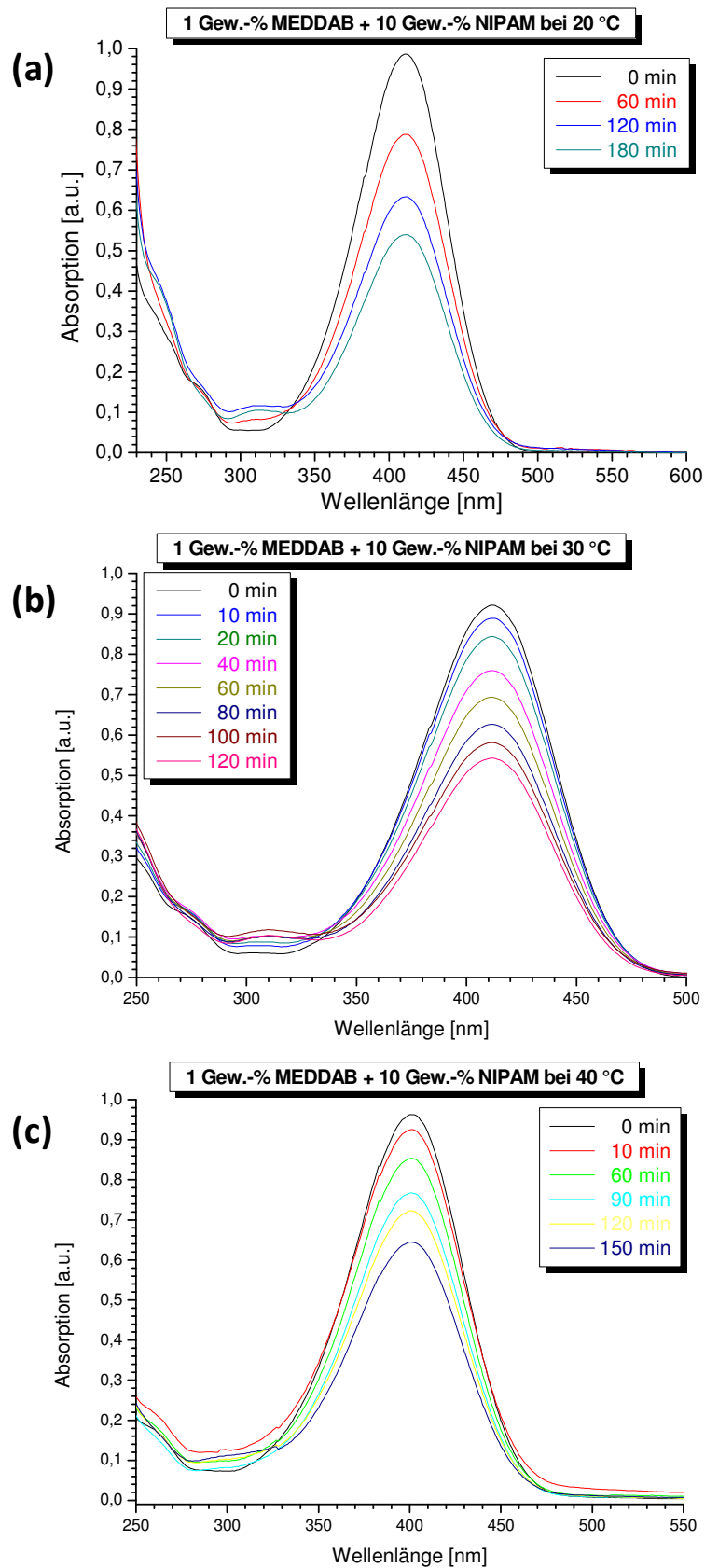


Abbildung A3: Reduktion von 4-Nitrophenol mit 0,5 mmol Natriumborhydrid von Copolymerhydrogelen, bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM ohne Nanopartikel bei 20, 30, oder 40 °C, UV-spektroskopisch verfolgt. Aufgetragen ist die Absorption als Funktion der Wellenlänge.

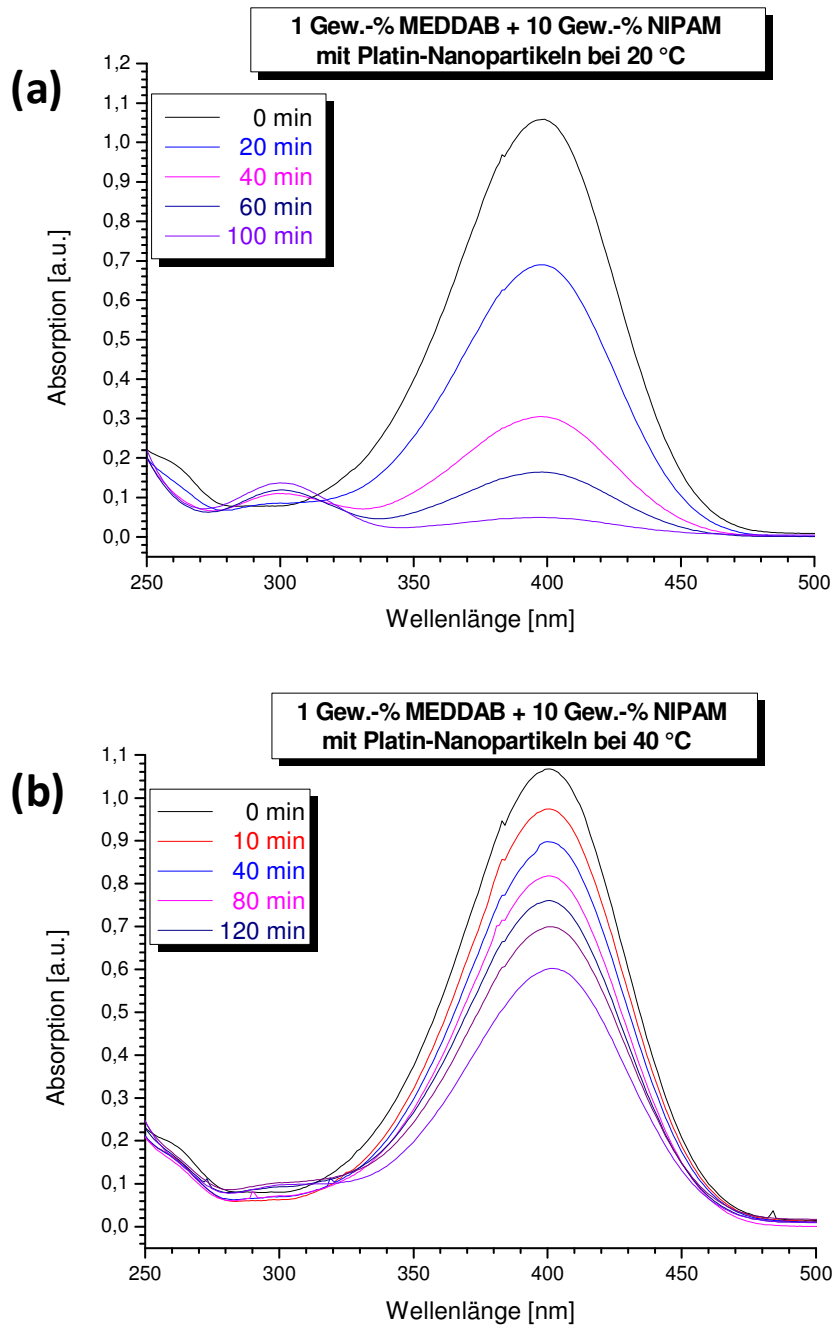


Abbildung A4: Reduktion von 4-Nitrophenol mit 0,5 mmol Natriumborhydrid von Copolymerhydrogelen, bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM mit Platin-Nanopartikel bei 20 oder 40 °C, UV-spektroskopisch verfolgt. Aufgetragen ist die Absorption als Funktion der Wellenlänge.

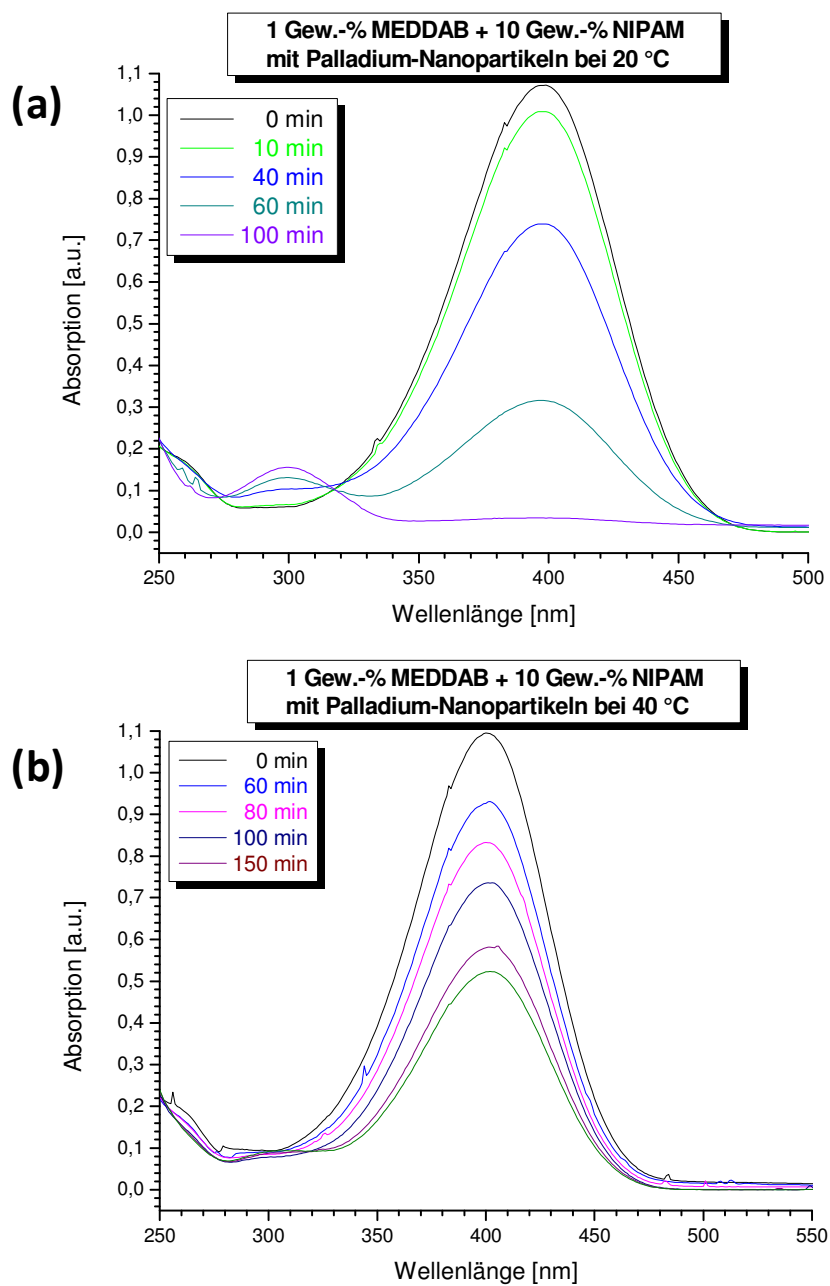


Abbildung A5: Reduktion von 4-Nitrophenol mit 0,5 mmol Natriumborhydrid von Copolymerhydrogelen, bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM mit Palladium-Nanopartikel bei 20 oder 40 °C, UV-spektroskopisch verfolgt. Aufgetragen ist die Absorption als Funktion der Wellenlänge.

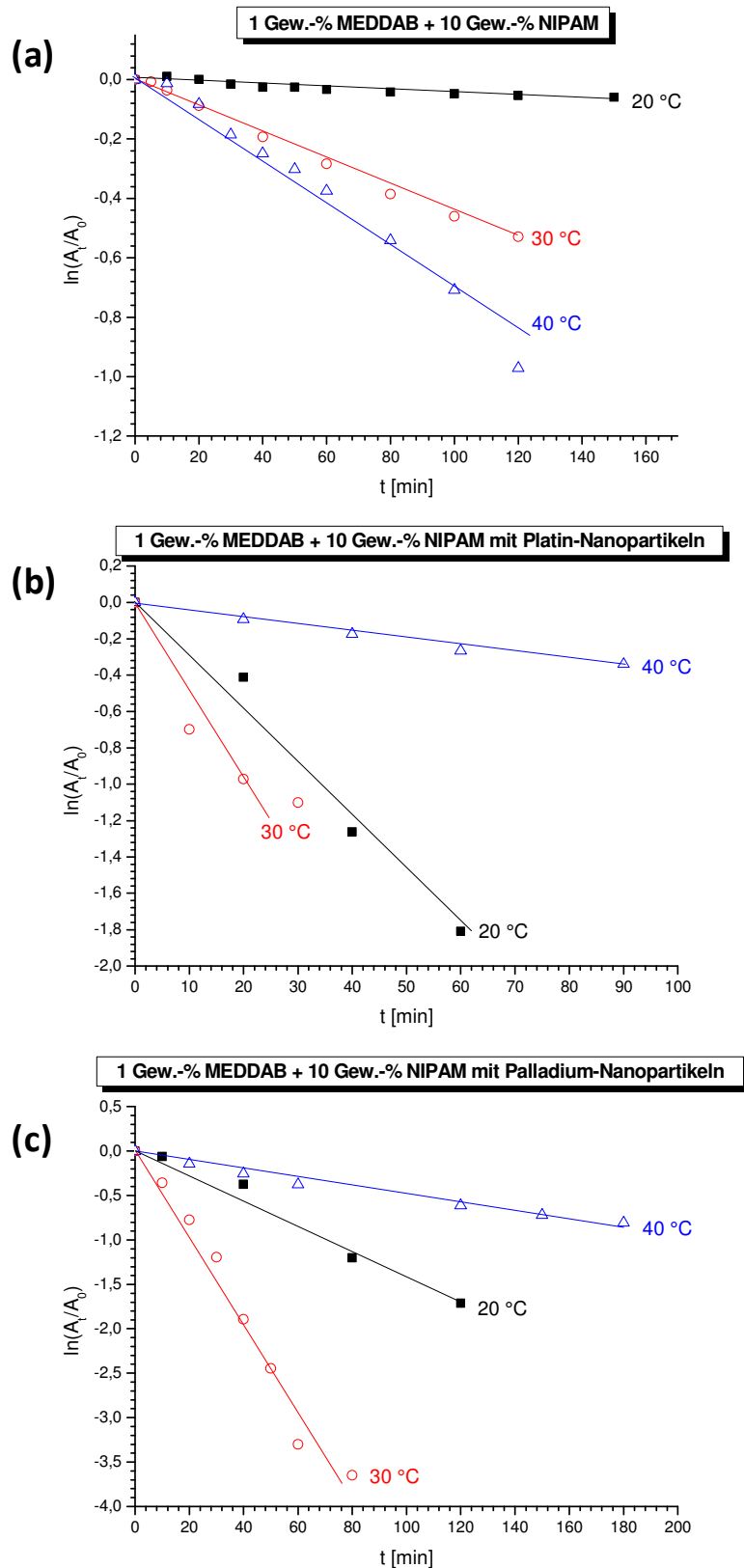


Abbildung A6: Arrhenius-Auftragung der Reduktion von 4-Nitrophenol bei 20, 30 und 40 °C mit Copolymerhydrogelen bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM ohne (a), mit Platin- (b) und mit Palladium-Nanopartikeln (c).

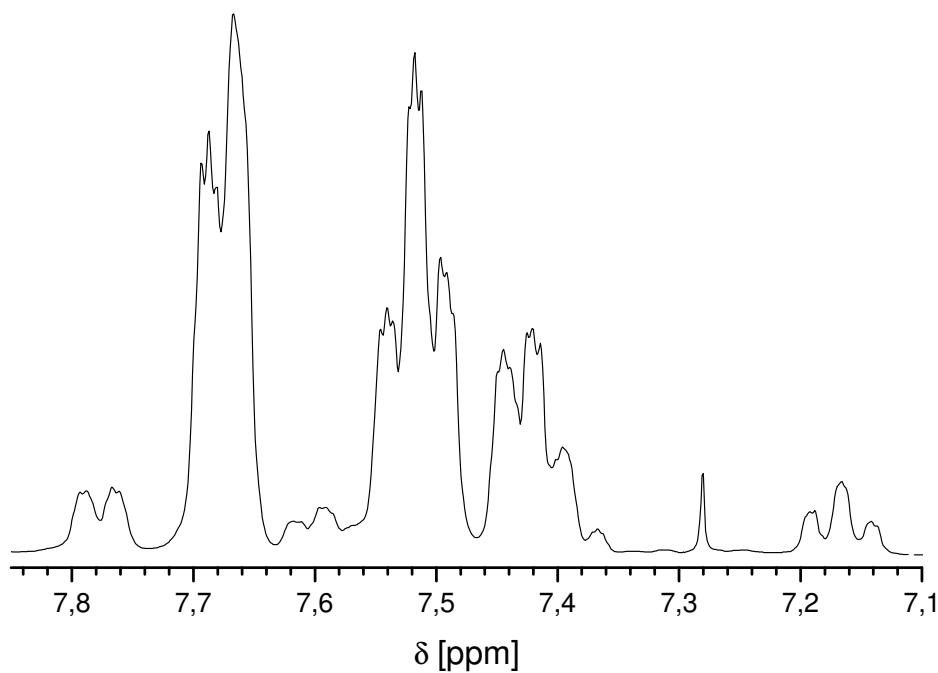


Abbildung A7: ^1H -NMR-Spektrum der Suzuki-Kupplung mit einem MEDDAB/NIPAM-Hydrogel funktionalisiert mit Palladium-Nanopartikeln im 2. Zyklus.

Anhang zu Kapitel 4.3: Copolymerhydrogele mit A-Prolin zur Verwendung in der Organokatalyse

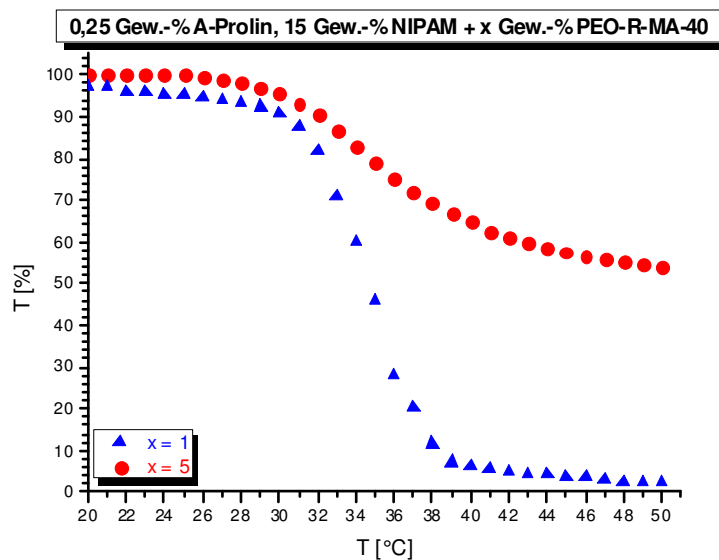


Abbildung A8: Auftragung der Transmission bei 850 nm (in [%]) gegen die Temperatur zur Messung des Phasenübergangs von Gelen bestehend aus 0,25 Gew.-% A-Prolin, 15 Gew.-% NIPAM und x Gew.-% PEO-R-MA-40.

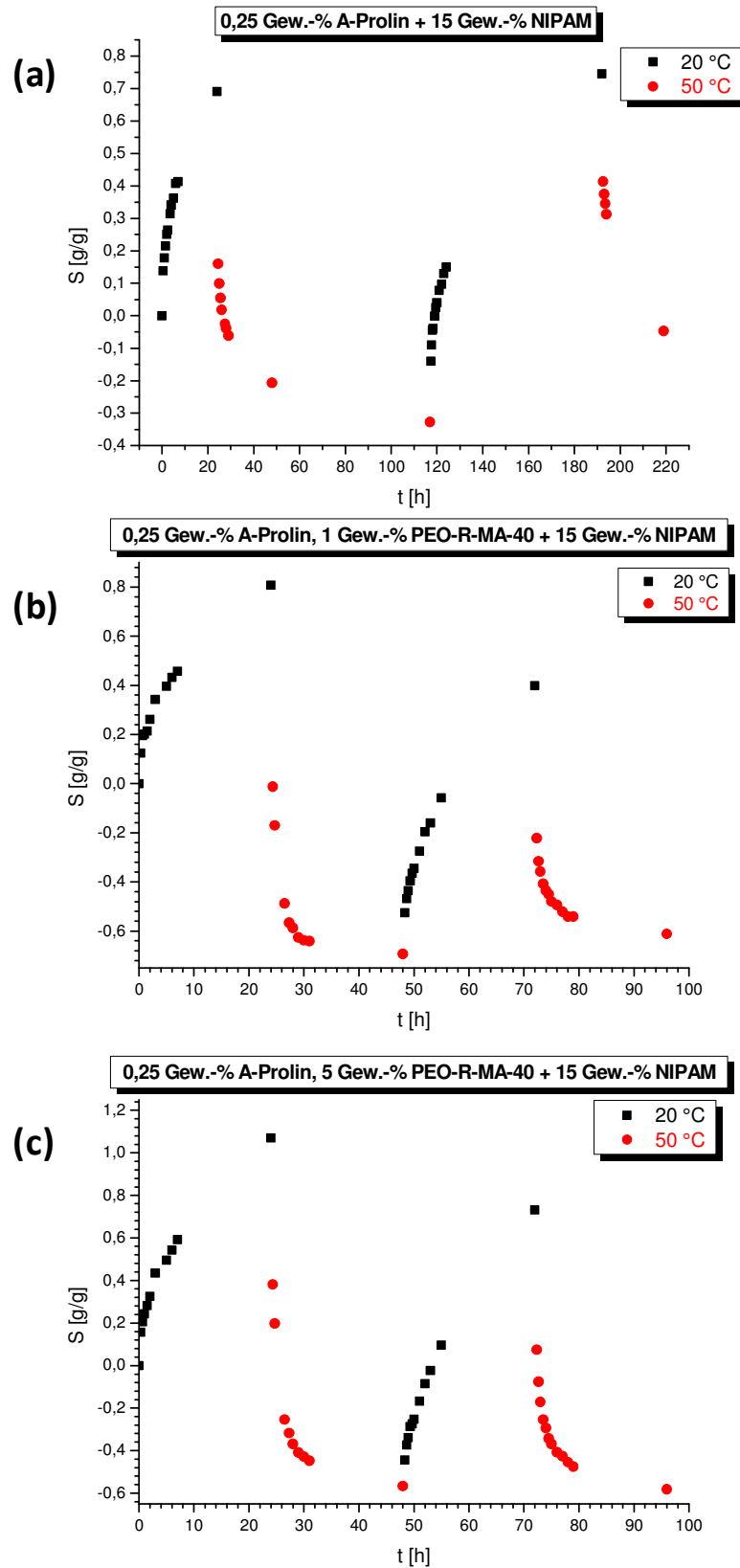


Abbildung A9: Reversible Quellmessungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus 0,25 Gew.-% A-Prolin und 15 Gew.-% NIPAM ohne (a), mit 1 Gew.-% (b) und mit 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (c). Aufgetragen ist der Quellgrad gegen die Zeit.

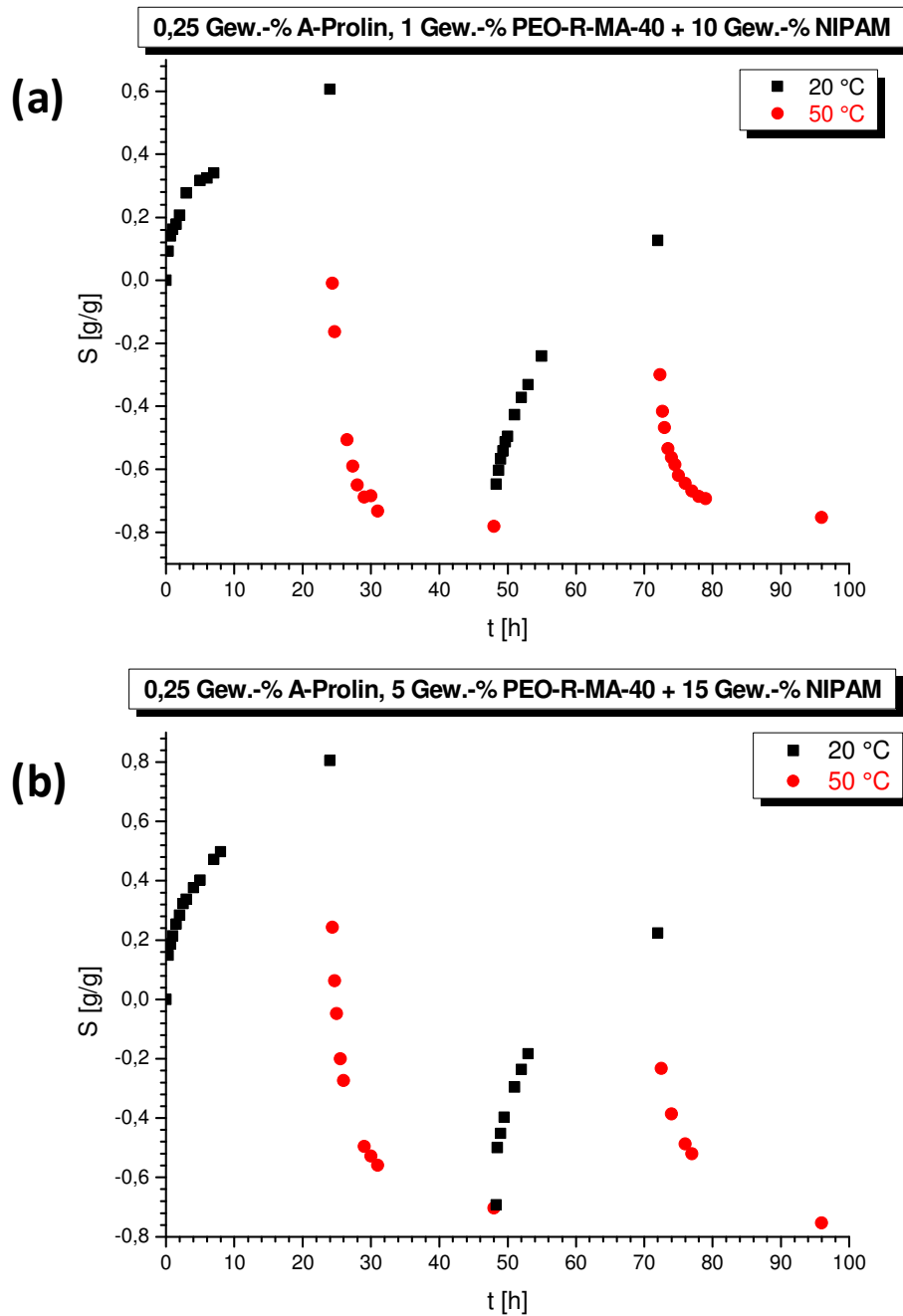


Abbildung A10: Reversible Quellmessungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus 0,25 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM mit 1 Gew.-% (a) oder mit 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (b). Aufgetragen ist der Quellgrad gegen die Zeit.

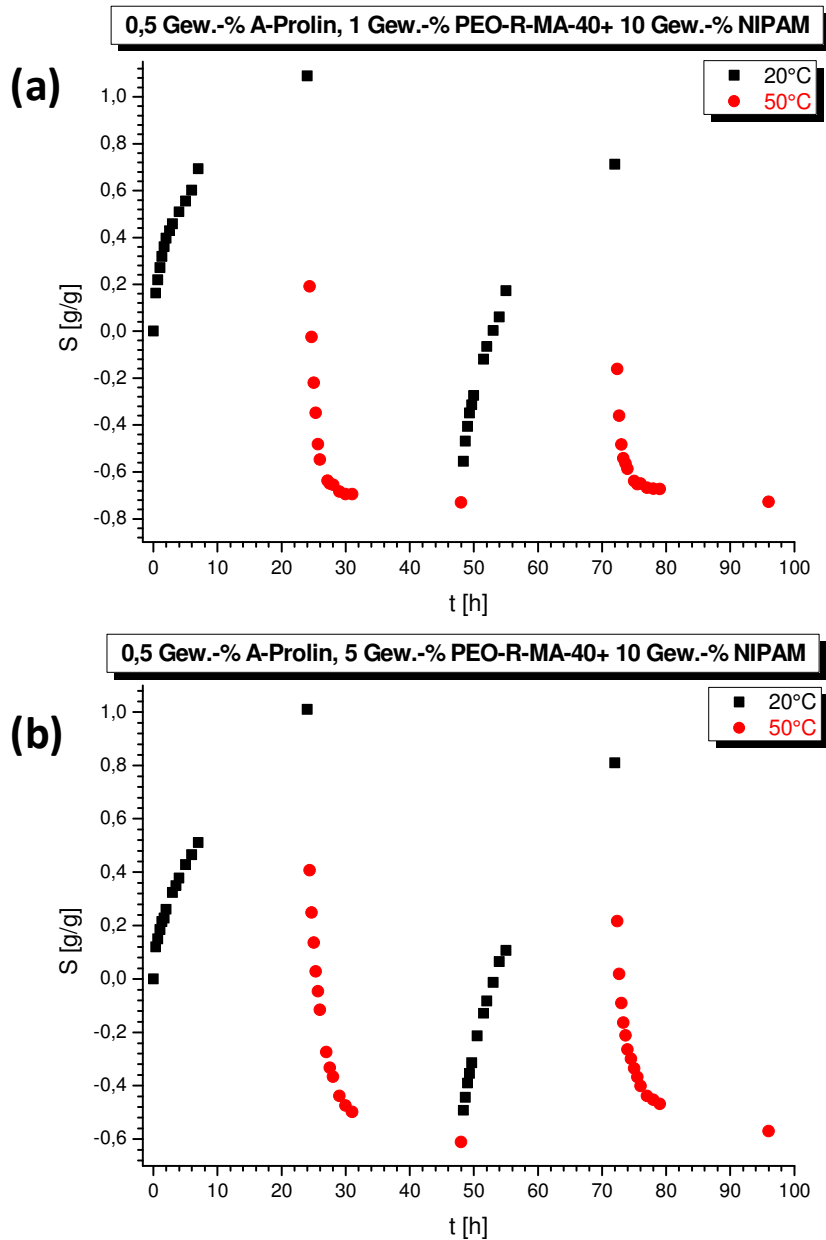


Abbildung A11: Reversible Quellmessungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus 0, 5 Gew.-% A-Prolin und 10 Gew.-% NIPAM mit 1 Gew.-% (a) und mit 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (b). Aufgetragen ist der Quellgrad gegen die Zeit.

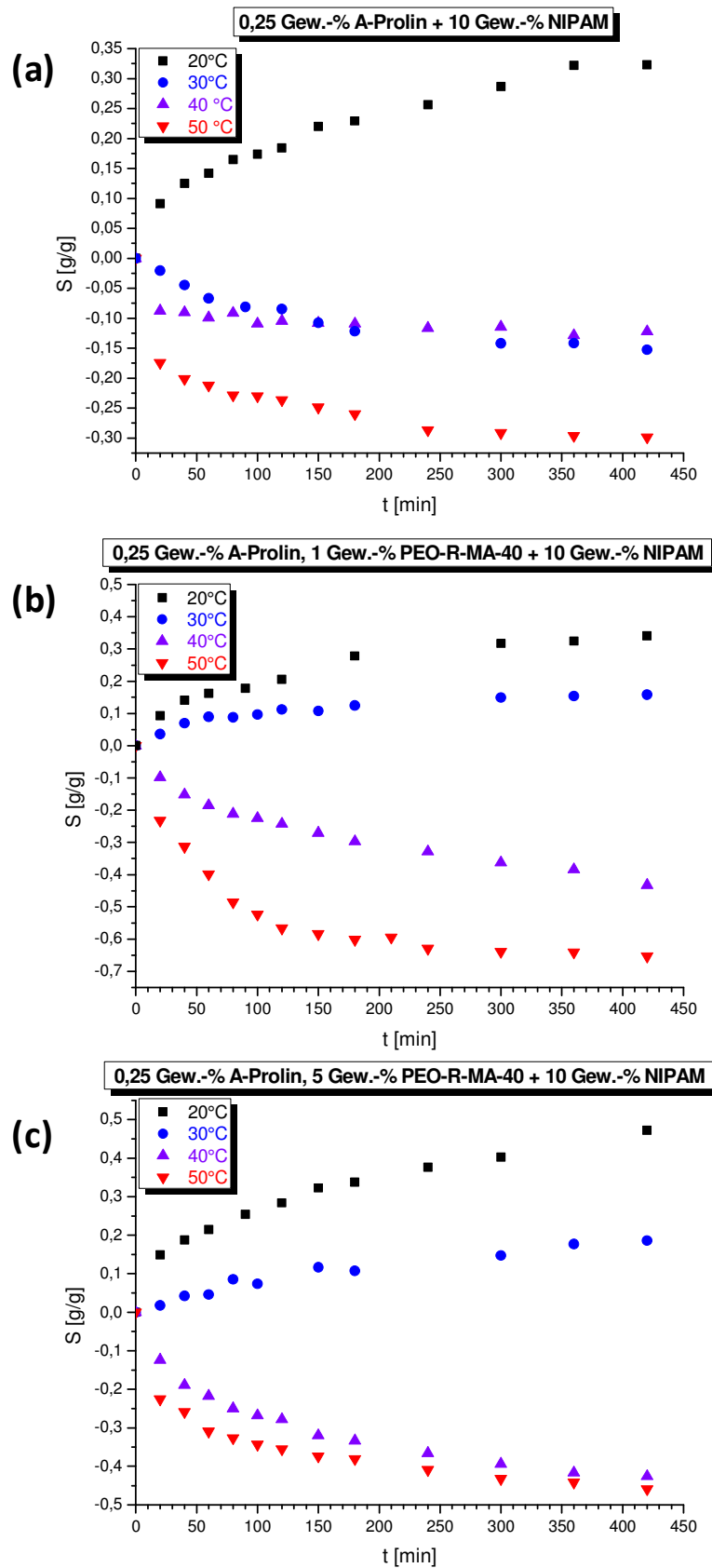


Abbildung A12: Auftragung der Quellgrades S [g/g] gegen die Zeit für Co- und Terpolymerhydrogele bestehend aus 0,25 Gew.-% A-Prolin, 10 Gew.-% NIPAM ohne (a) und mit 1 Gew.-% (b) oder 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (c). Durchgeführt bei 20, 30, 40 oder 50 °C.

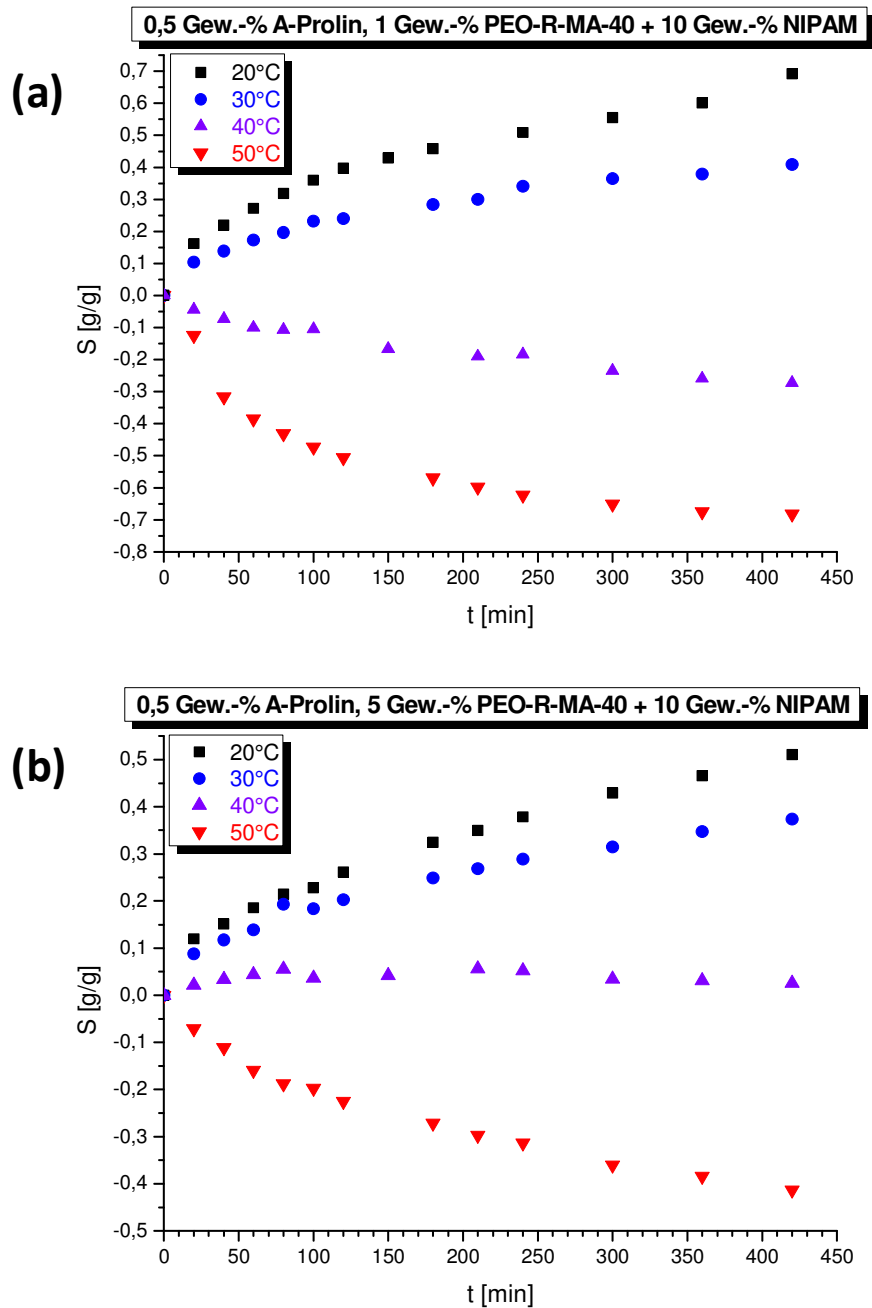


Abbildung A13: Auftragung der Quellgrades S [g/g] gegen die Zeit für Terpolymerhydrogele bestehend aus 0, 5 Gew.-% A-Prolin, 10 Gew.-% NIPAM mit 1 Gew.-% (a) oder 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (b). Temperatur: 20, 30, 40 oder 50 °C.

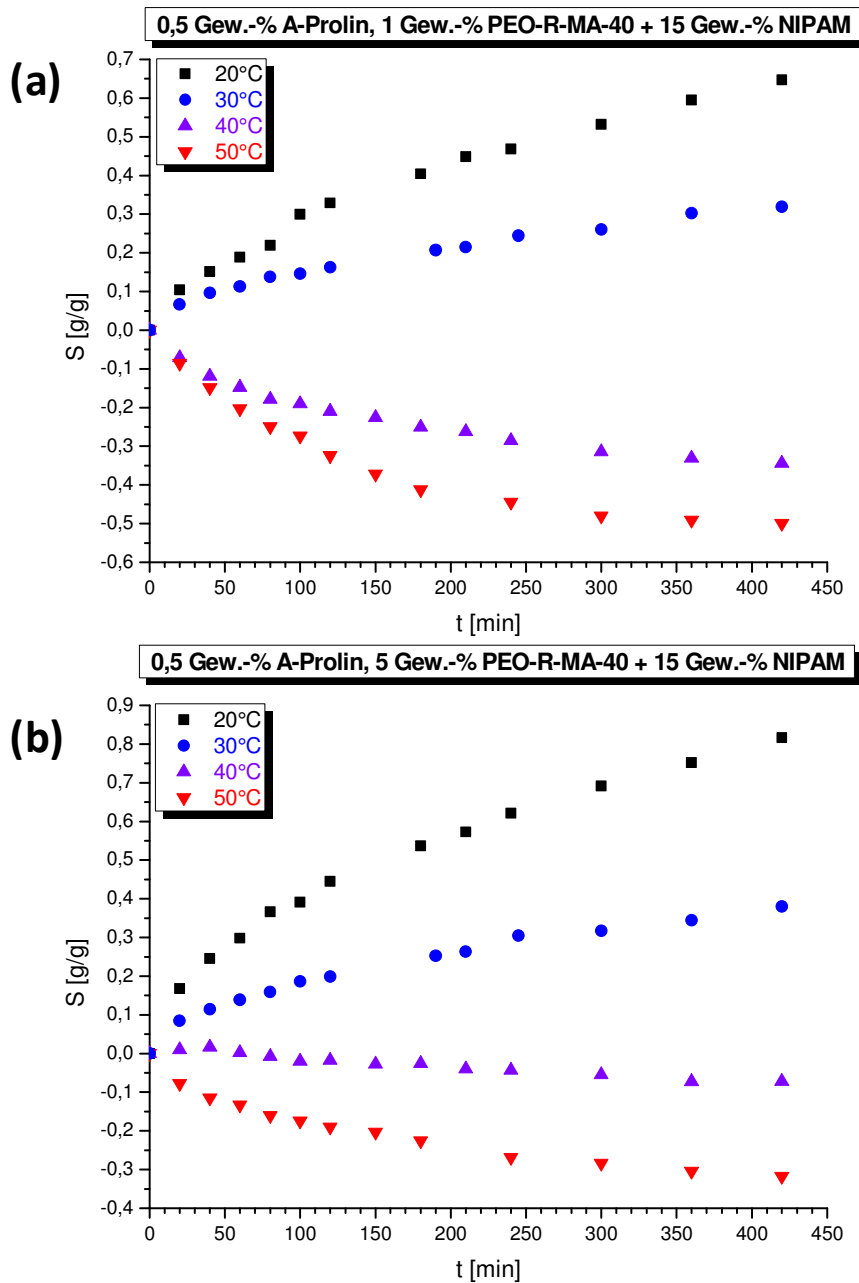


Abbildung A14: Auftragung der Quellgrades S [g/g] gegen die Zeit für Terpolymerhydrogele bestehend aus 0, 5 Gew.-% A-Prolin, 15 Gew.-% NIPAM mit 1 Gew.-% (a) oder 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (b). Temperatur: 20, 30, 40 oder 50 °C.

Anhang zu Kapitel 4.4.1: Magnetische Gele

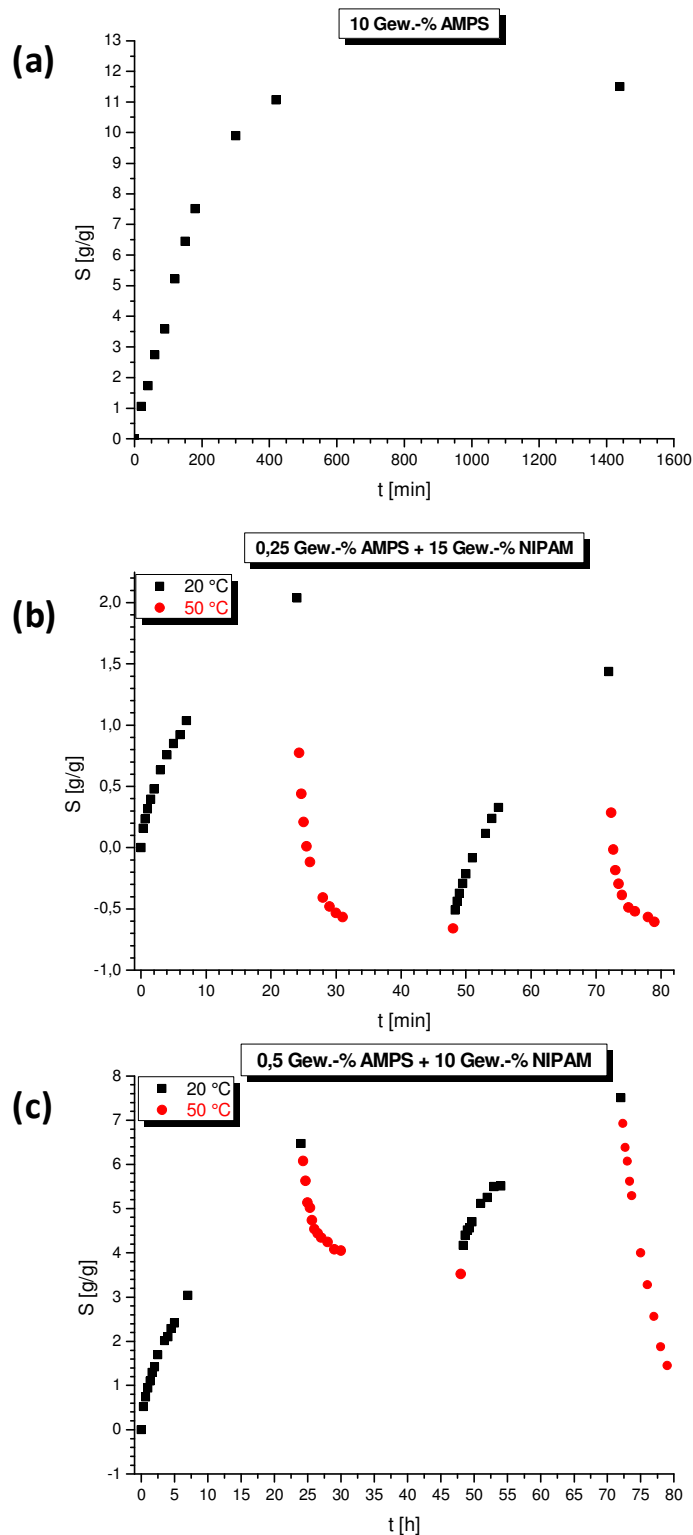


Abbildung A15: Auftragung der Quellgrades S [g/g] gegen die Zeit für ein Hydrogel bestehend aus 10 Gew.-% AMPS bei 20 °C (a) oder für Copolymerhydrogele, bestehend aus 0,25 Gew.-% AMPS und 15 Gew.-% NIPAM (b) oder 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM (c). Zur Messung der Reversibilität wurden die Messungen alternierend bei 20 und 50 °C durchgeführt.

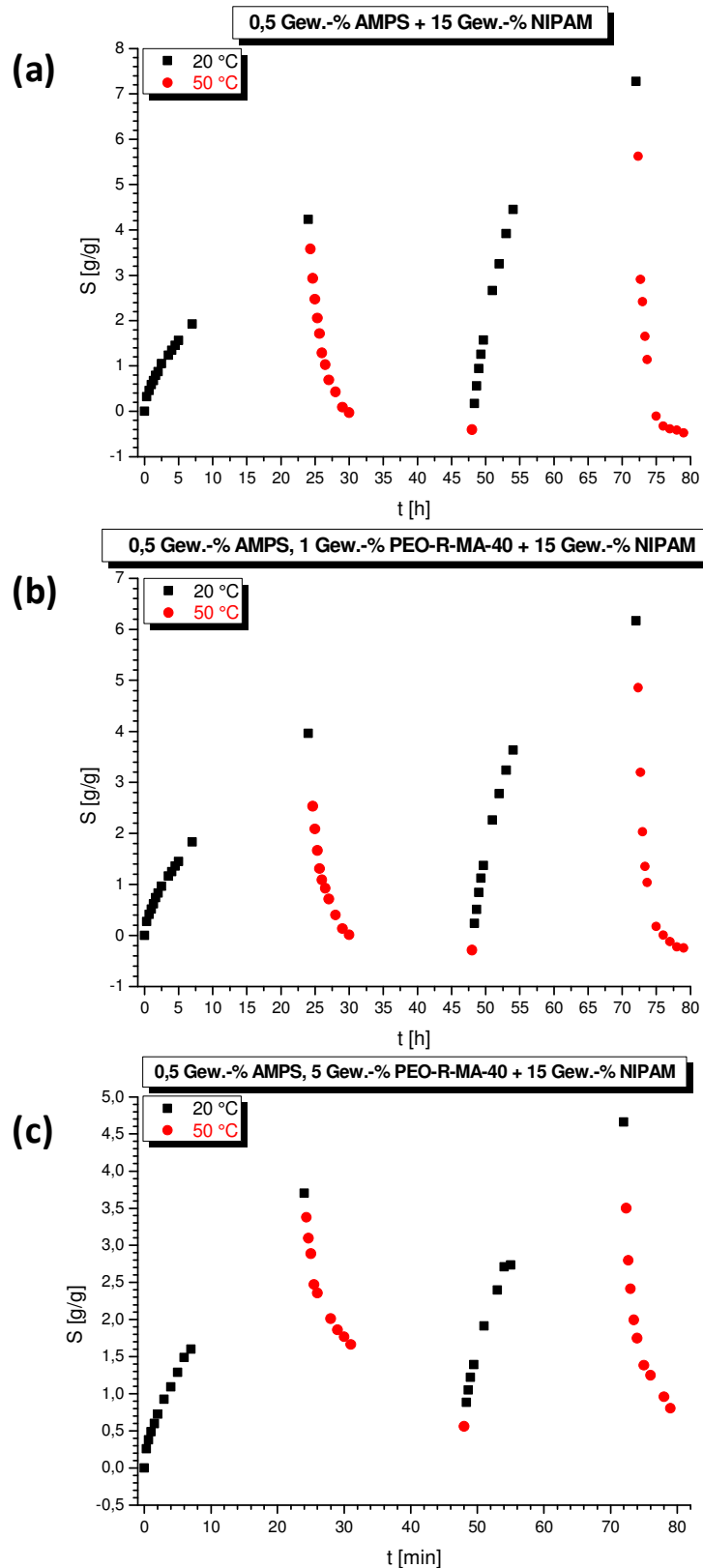


Abbildung A16: Auftragung der Quellgrades S [g/g] gegen die Zeit von Co- und Terpolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS, 15 Gew.-% NIPAM ohne (a) und mit 1 Gew.-% (b) oder 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (c). Zur Messung der Reversibilität wurden die Messungen alternierend bei 20 und 50 °C durchgeführt.

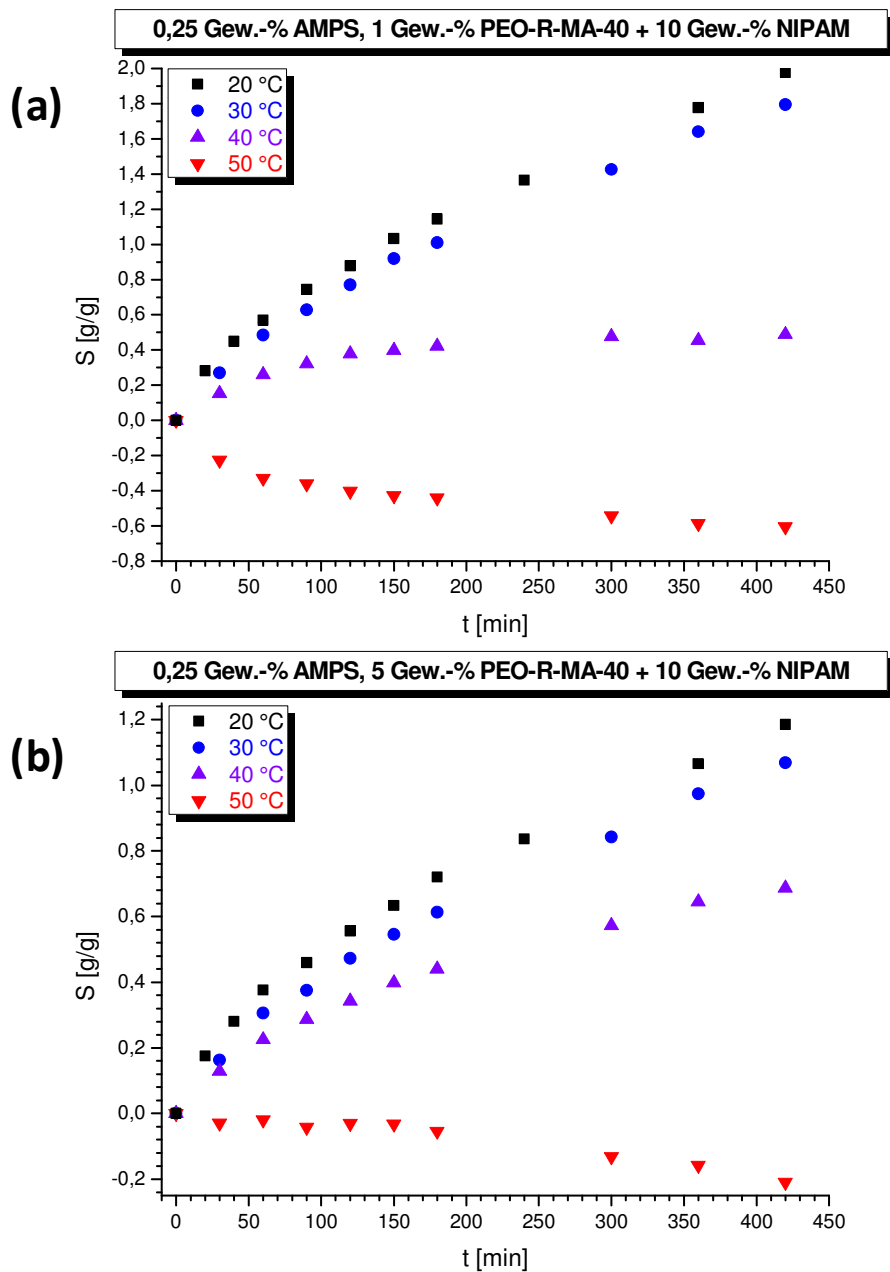


Abbildung A17: Auftragung der Quellgrades S [g/g] gegen die Zeit für Terpolymerhydrogele bestehend aus 0,25 Gew.-% AMPS, 10 Gew.-% NIPAM mit 1 Gew.-% (a) oder 5 Gew.-% PEO-R-MA-40 (b). Temperatur: 20, 30, 40 oder 50 °C.

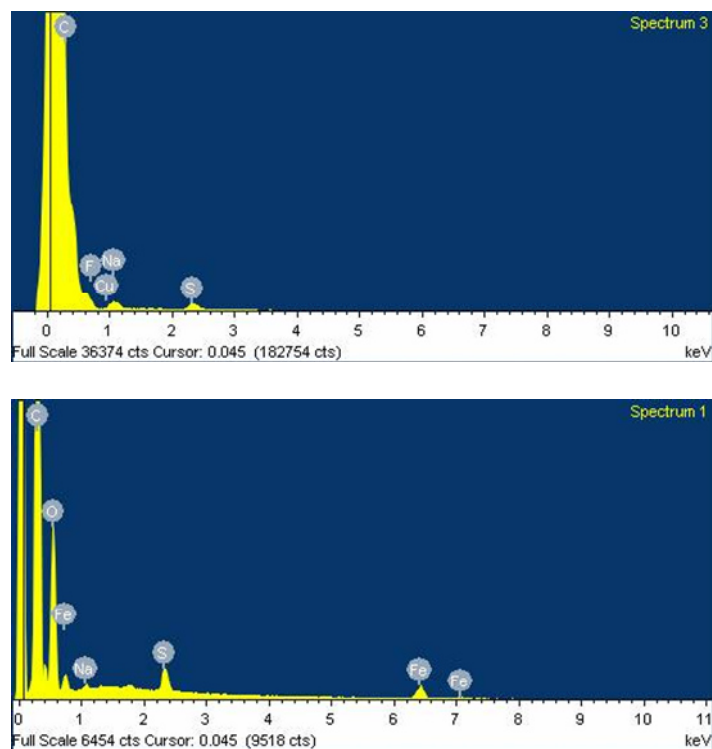


Abbildung A18: EDX-Messungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM, vor (oben) und nach (unten) der Funktionalisierung mit Magnetit-Partikeln.

Anhang zu Kapitel 4.4.2: Hydrogele mit antimikrobiellen Eigenschaften

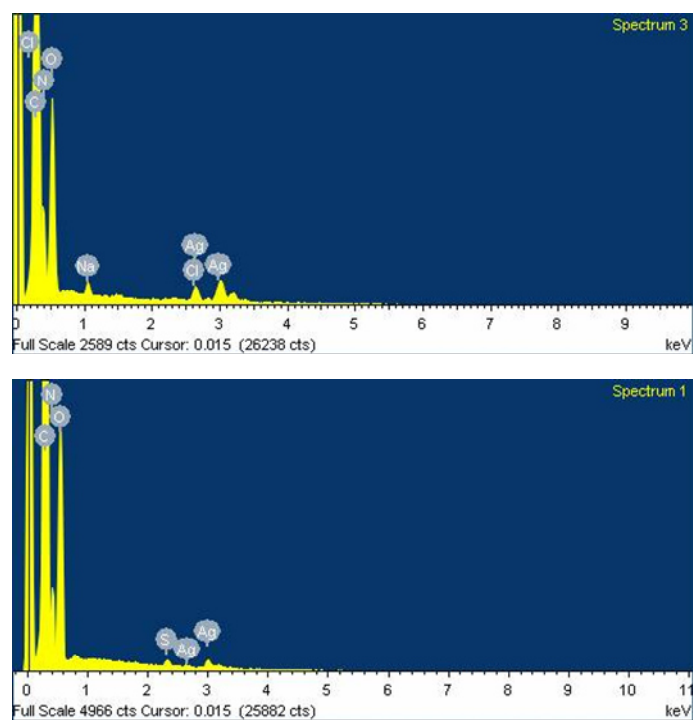


Abbildung A19: EDX-Messung von Copolymerhydrogelen bestehend aus 0,5 Gew.-% AMPS und 10 Gew.-% NIPAM, nach dem Ionenaustausch mit Silbernitrat (oben) und nach der Reduktion mit Natriumborhydrid (unten) zur Synthese von Silbernanopartikeln.

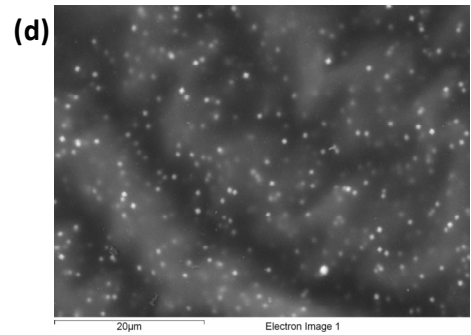
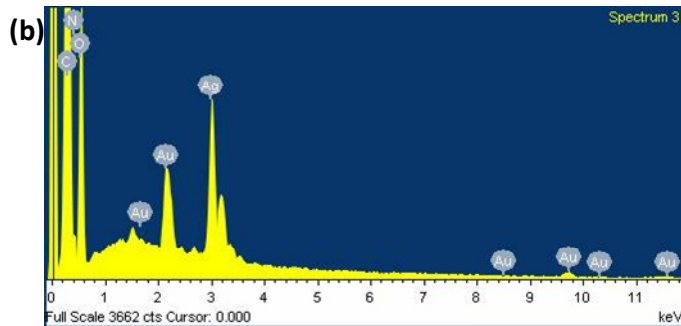
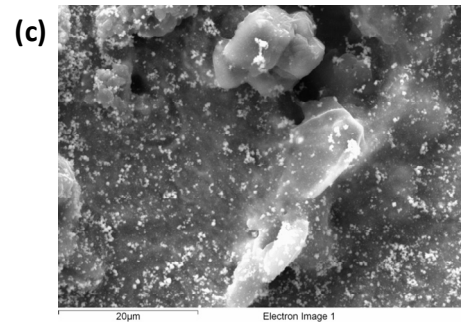
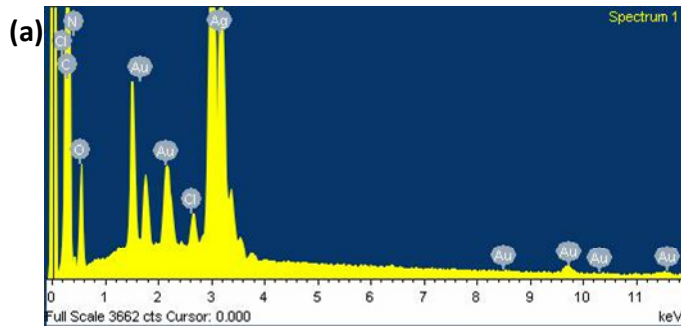


Abbildung A20: EDX-Messungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM, funktionalisiert mit Silber- und Gold-Nanopartikeln auf der Gel-Außenseite (a) oder im Gelinneren (b). Korrespondierende REM-Bilder sind in (c) bzw. (d) gezeigt.

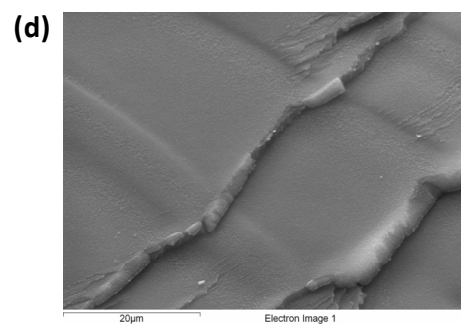
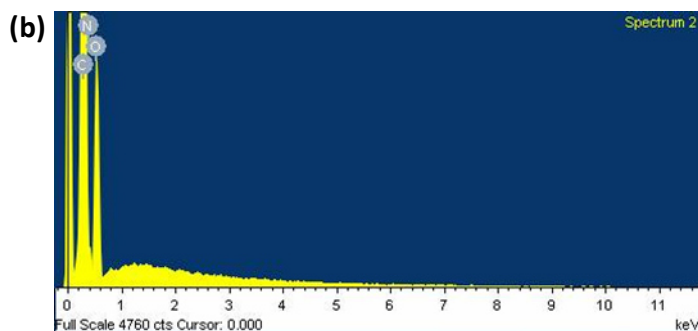
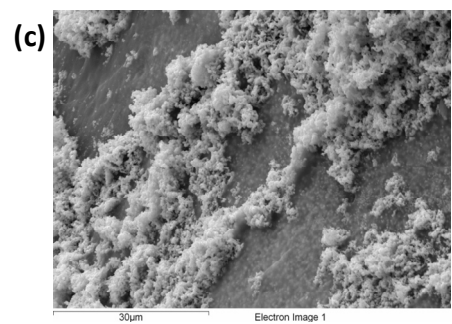
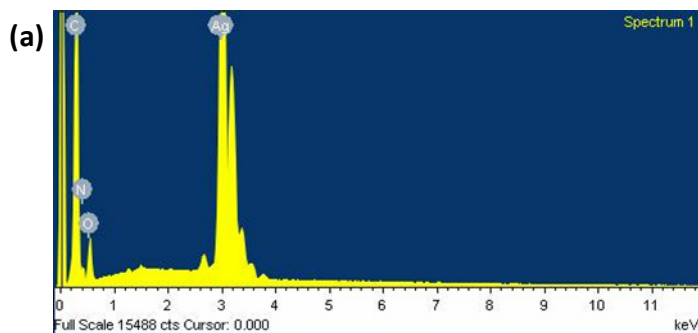


Abbildung A21: EDX-Messungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus 1 Gew.-% MEDDAB und 10 Gew.-% NIPAM, funktionalisiert mit Silber-Nanopartikeln auf der Gel-Außenseite (a) oder im Gelinneren (b). Korrespondierende REM-Bilder sind in (c) bzw. (d) gezeigt.

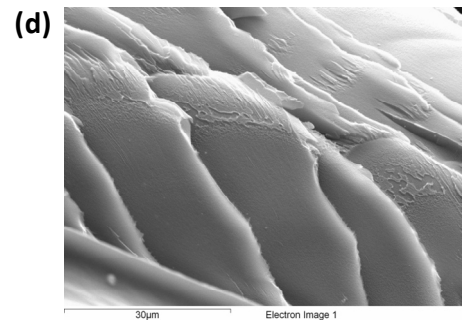
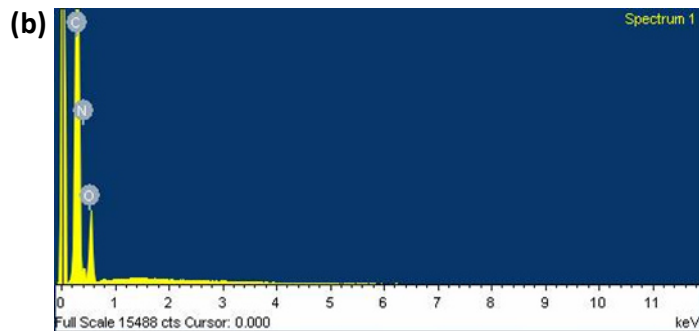
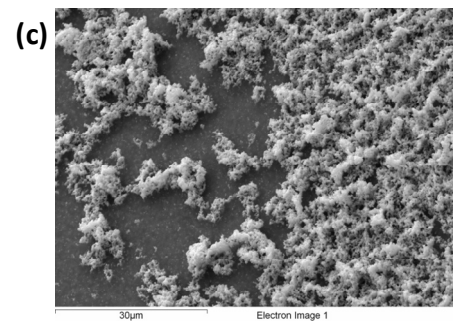
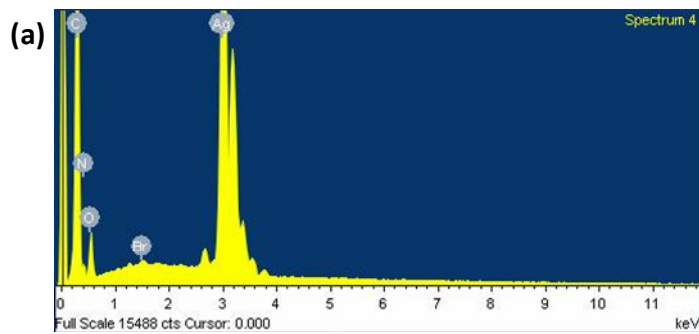


Abbildung A22: EDX-Messungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus 1 Gew.-% MUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM, funktionalisiert mit Silber-Nanopartikeln auf der Gel-Außenseite (a) oder im Gelinneren (b). Korrespondierenden REM-Bilder sind in (c) bzw. (d) gezeigt.

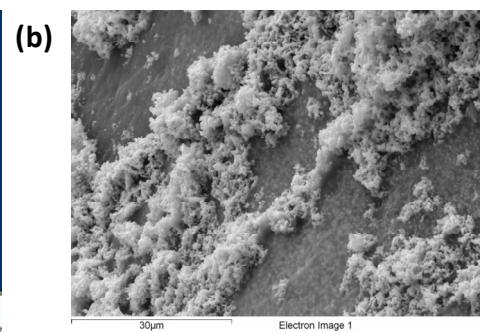
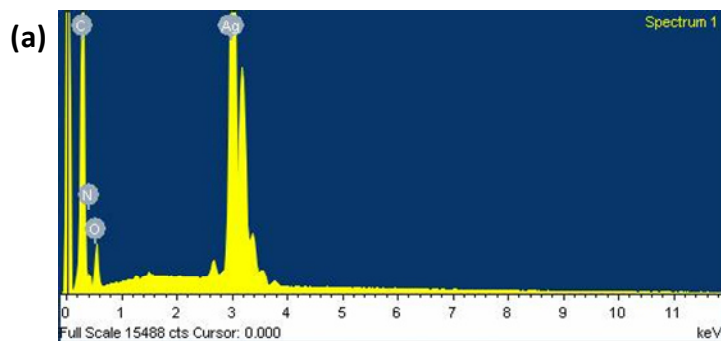


Abbildung A23: EDX-Messungen von Copolymerhydrogelen bestehend aus 1 Gew.-% AUTMAB und 10 Gew.-% NIPAM, funktionalisiert mit Silber-Nanopartikeln auf der Gel-Außenseite (a). Das korrespondierende REM-Bild ist in (b) gezeigt.

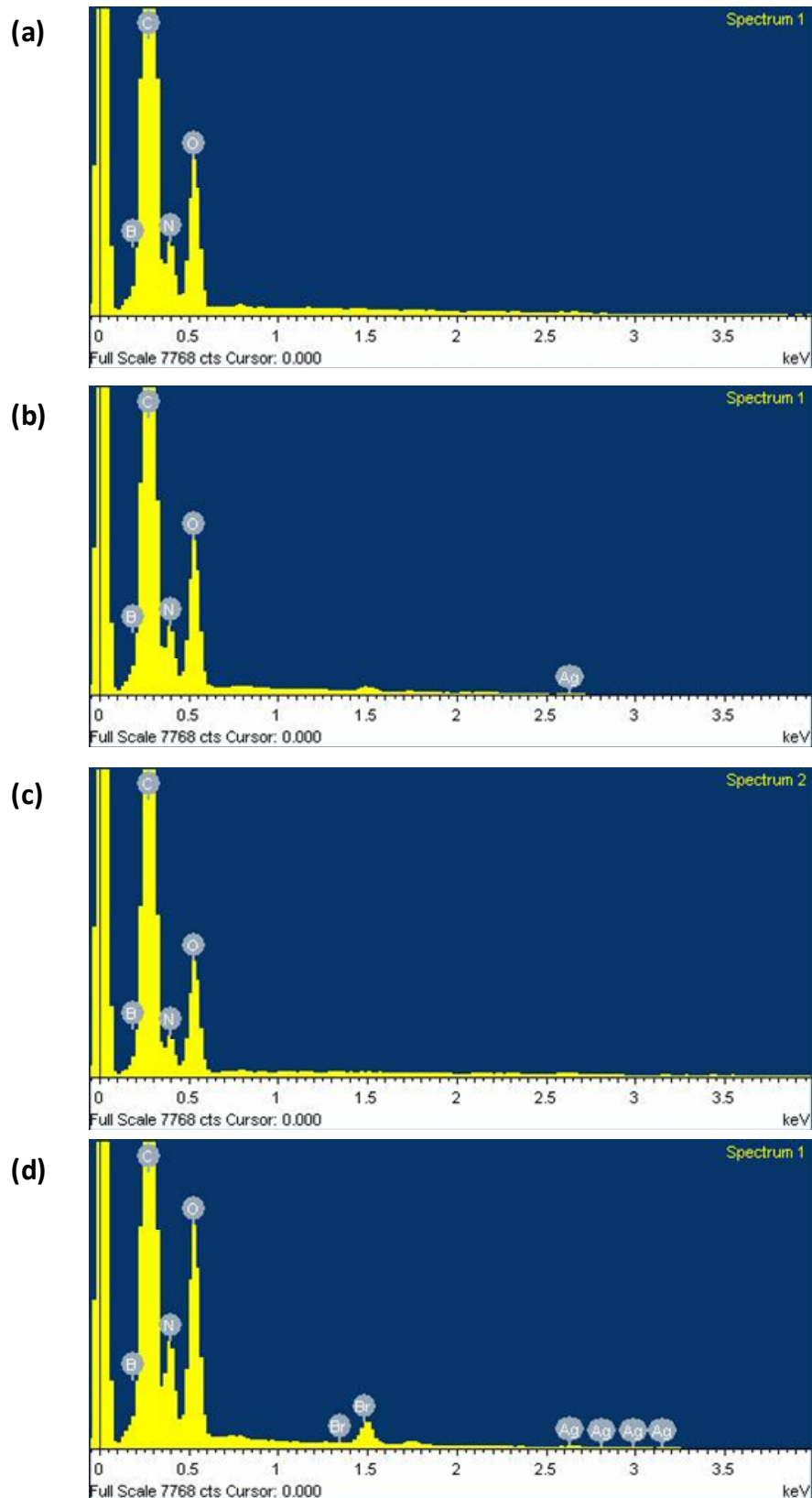


Abbildung A24: EDX-Messungen der 10 Gew.-% NIPAM Copolymerhydrogele nach der Funktionalisierung mit Natriumborhydrid mit 1 Gew.-% MEDDAB (a) oder 1,5 Gew.-% MEDDAB (c) und nach der Funktionalisierung mit Silbernitrat mit 1 Gew.-% MEDDAB (b) oder 1,5 Gew.-% MEDDAB (d).

Anhang zu Kapitel 4.4.3: Wirkstofffreisetzung

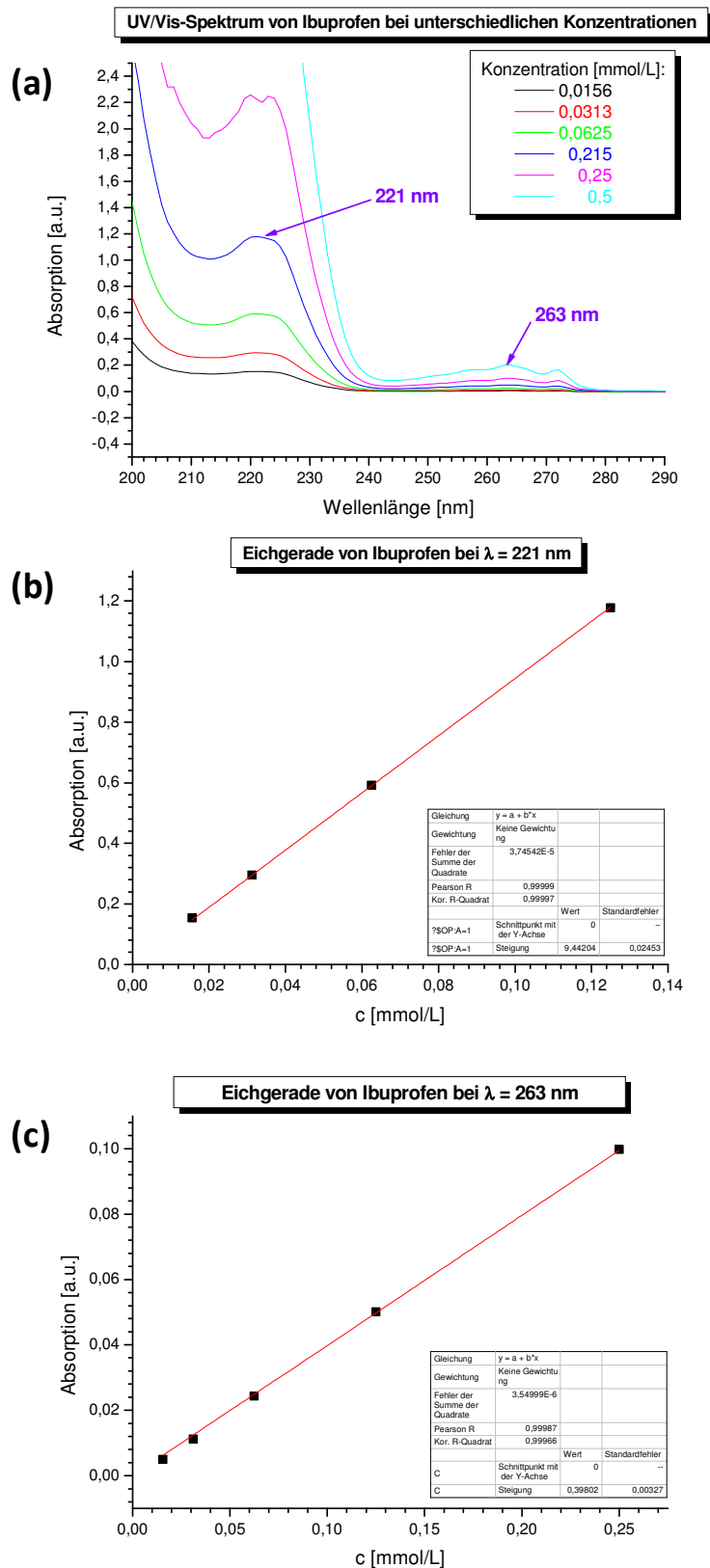


Abbildung A25: UV/Vis-Spektren von Ibuprofen, aufgenommen bei verschiedenen Konzentration (a), sowie Auftragungen der Absorption bei $\lambda = 221$ nm (b) oder 263 nm (c) zur Ermittlung der Eichgeraden.

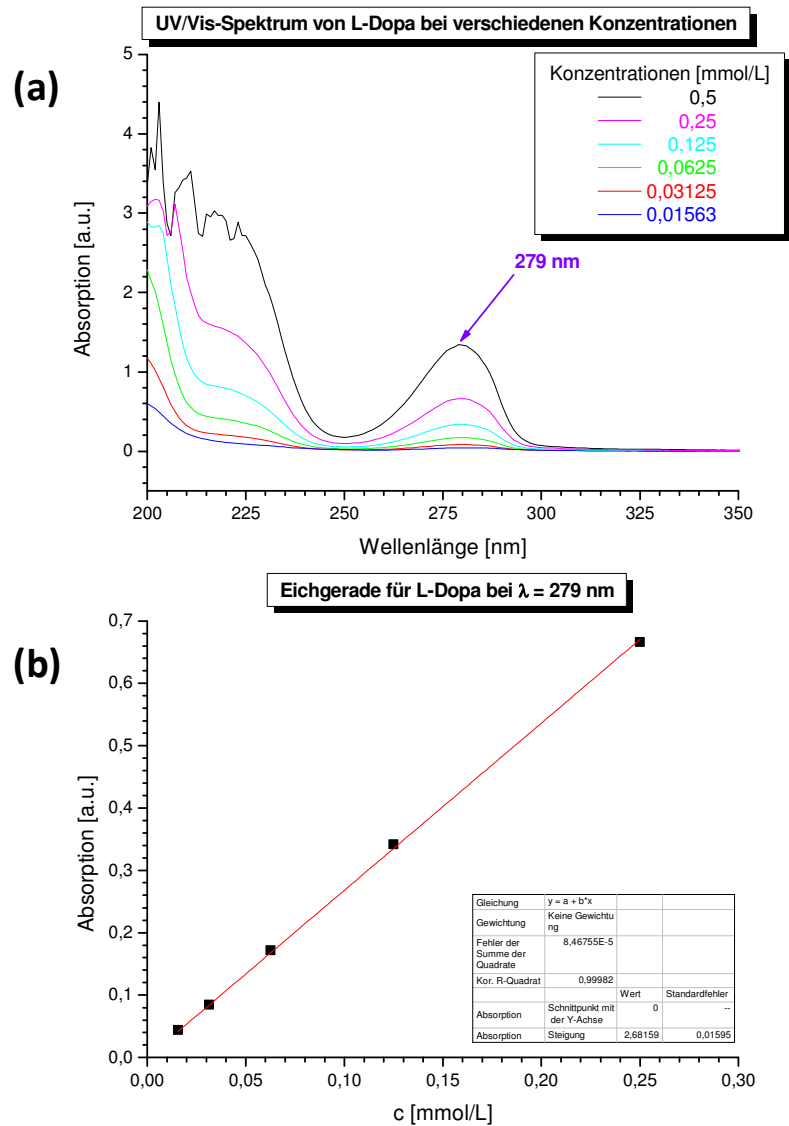


Abbildung A26: UV/Vis-Spektren von L-Dopa, aufgenommen bei verschiedenen Konzentration (a), sowie Auftragung der Absorption bei $\lambda = 279$ nm (b) gegen die Konzentration zur Ermittlung der Eichgeraden.

Publikationen und Konferenzbeiträge

Aufsätze in Zeitschriften:

Friedrich, Tatjana; Mielke, Tamara; Domogalla, Monika; Hentschel, Maria; Kraus, Katharina; Tieke, Bernd

‘Photoisomerizable and Thermoresponsive N-isopropylacrylamide-Surfmer Copolymer Hydrogels Prepared upon Electrostatic Self-Assembly of an Azobenzene Bolaamphiphile’

Macromol. Rapid Commun. **34**, 393-398 (2013).

Stadler, Florian J.; Friedrich, Tatjana; Kraus, Katharina; Tieke, Bernd

‘Elongational Rheology of NIPAM-based Hydrogels’

Rheol. Acta **52**, 413-423 (2013).

Kraus, Katharina; Friedrich, Tatjana; Mielke, Tamara; Tieke, Bernd

‘In-situ Generation of Gold, Platinum and Palladium Nanoparticles in N-isopropylacrylamide-surfmer Copolymer Hydrogels and Catalytic Activity of the Gels’

Progr. Colloid Polym. Sci. **140**, 101-111 (2013).

Kraus, Katharina; Tieke, Bernd

‘pH- and temperature-responsive hydrogels of acrylic acid, N-isopropylacrylamide and a non-ionic surfmer: phase behaviour, swelling properties and drug release’

Colloid Polym. Sci.

DOI 10.1007/s00396-014-3360-3

Poster:

Kraus, Katharina; Tieke, Bernd

‘Controlled Drug Delivery from Copolymer Hydrogels of Acrylic Acid and a Non-Ionic Surfmmer’

8th Zsigmondy Kolloquium, Darmstadt, 5.3.-7.3.2012

Kraus, Katharina; Friedrich, Tatjana; Mielke, Tamara;, Domogalla, Monika; Hentschel, Maria; Tieke, Bernd

‘Functionalized Copolymer Hydrogels Based on N-Isopropylacrylamide and a Cationic Surfmmer showing Photoisomerization, Redox Activity and Catalytic Activity’

GDCh-Tagung Smart Polymers, Mainz, 7.10.-9.10.2012

Kraus, Katharina; Friedrich, Tatjana; Mielke, Tamara; Tieke, Bernd

‘Catalytically Active Copolymer Hydrogels prepared upon in-situ generation of Gold, Palladium and Platinum Nanoparticles’

Makromolekulares Kolloquium, Freiburg, 21.2.-23.2.2013

Vorträge:

Kraus, Katharina; Friedrich, Tatjana; Mielke, Tamara; Hentschel, Maria; Tieke, Bernd

‘Synthesis and Functionalization of NIPAM Copolymer Hydrogels’

Hydrogel Workshop “Hydrogel synthesis”, Köln, 29.11.-30.11.2011

Kraus, Katharina; Tieke, Bernd

‘Controlled Drug Delivery from Copolymer Hydrogels of Acrylic Acid and a Non-Ionic Surfmmer’

8th Zsigmondy Kolloquium, Darmstadt, 5.3.-7.3.2012

Kraus, Katharina; Friedrich, Tatjana; Mielke, Tamara; Domogalla, Monika; Hentschel, Maria; Tieke, Bernd

`Functionalized Copolymer Hydrogels Based on N-Isopropylacrylamide and a Cationic Surfmier: Photoisomerization, Redox Activity, and Catalytic Activity´

9th Zsigmondy Kolloquium, Essen, 6.3.-8.3.2013

Kraus, Katharina; Friedrich, Tatjana; Tieke, Bernd

`Functional Copolymer Hydrogels Based on NIPAM, Acrylic Acid and Surfactant Monomers´

Abschluss-Workshop SPP “Intelligente Hydrogele”, Aachen, 18.3.-20.3.2013

Eidesstaatlicheversicherung:

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit, einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie, abgesehen von den angegebenen Teilpublikationen, noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. B. Tieke betreut worden.

Katharina Kraus

Köln, den 30.09.2014